

013.94  
Prat  
8

21



# **JUMLAH DAN DIAMETER FOLIKEL MATUR PADA INDUKSI OVULASI**

**ANANTO PRATIKNO**

**TESIS**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2004**

# **JUMLAH DAN DIAMETER FOLIKEL MATUR PADA INDUKSI OVULASI**

**ANANTO PRATIKNO**

**Diajukan kepada Bagian Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Sebagai syarat untuk memperoleh  
Gelar Dokter Spesialis  
Dalam bidang  
Obstetri dan Ginekologi**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2004**

### HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Penelitian tesis : JUMLAH DAN DIAMETER FOLIKEL  
MATUR PADA INDUKSI OVULASI.  
Ruang lingkup : Obstetri Ginekologi  
Pelaksana penelitian  
Nama : Dr. Ananto Pratikno  
NIM : G3D000043  
Pembimbing : DR.dr. Wadyo Adiyono, SpOG(K)  
Dr. Fadjar Siswanto, SpOG(K)

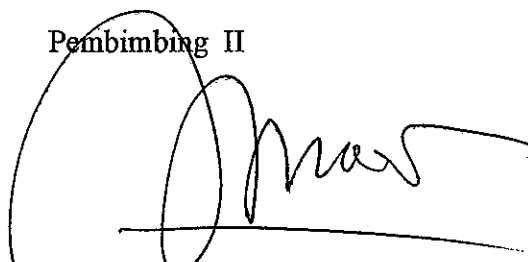
15 Oktober 2004

Pembimbing I



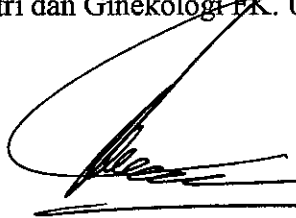
DR.dr. Wadyo Adiyono, SpOG(K)  
NIP 140 058 562

Pembimbing II



dr. Fadjar Siswanto, SpOG(K)  
NIP 140 090 444

Ketua Bagian/SMF  
Obstetri dan Ginekologi FK. UNDIP



Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG(K)  
NIP 130 345 800

Ketua Program Studi PPDS I  
Obstetri dan Ginekologi FK.UNDIP



dr. Suprijono K, SpOG(K)  
NIP 140 090 806

UPT-PUSTAK-UNDIP

No. Daft: 3606/H/FR/04  
Tgl. : 11 Mei 2005

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami ucapkan ke Hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmatnya jugalah akhirnya penulis berhasil menyelesaikan tesis dengan judul “Diameter dan Jumlah Folikel Matur pada Induksi Ovulasi”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pada kesempatan ini kami mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof.dr.Noor Pramono, MMedSc, SpOG(K)** sebagai Ketua Bagian/SMF yang telah membimbing penyelesaian tesis ini.
2. **DR.dr. Wadyo Adiyono, SpOG(K), dan dr. Fadjar Siswanto SpOG(K)** yang telah membimbing penulisan tesis ini dengan segenap hati.
3. **Bapak Yudi** yang telah membantu dalam analisis data.
4. **Seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar** di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK. UNDIP / RS. Dr.Kariadi karena kesabaran dalam mendidik kami.
5. Isteri tercinta **Theresia Susiyanti Ssi.Apt**, dan anak-anak kami **Nania Nastiti P, Angelica Abdining Ageng P, dan Anna Anantysia Arum P.** yang selalu mendorong kami dalam studi dan penulisan tesis ini.
6. **Bapak Yohanes Suyoto dan Ibu Maria Magdalena Darmi** yang tiada lelah mendidik, membesarkan dan mendoakan kami, serta **Ibu Mertua C Muryati** yang dengan kesabarannya membimbing dan mendoakaan kami.
7. **Sejawat Residen, Bidan, Perawat, dan karyawan-karyawati** RSU dr. Kariadi atas kerjasamanya selama ini..

Tulisan ini masih jauh dari sempurna, karena kami mohon saran dan kritik guna perbaikan dimasa datang.

Semarang Oktober 2004

Ananto Pratikno

## ABSTRAK

- Judul** : Jumlah dan diameter folikel matur pada induksi ovulasi
- Latar belakang** : Induksi ovulasi merupakan suatu tahapan yang sangat penting dalam penanganan kasus infertilitas. Jenis-jenis induksi ovulasi yang telah dikenal saat ini antara lain menggunakan klomifen sitrat, hormon gonadotropin, dan hormon pelepas gonadotropin baik sebagai preprat tunggal maupun kombinasi.
- Tujuan** : Mengetahui rerata jumlah dan diameter folikel matur pada induksi ovulasi dengan klomifen sitrat, klomifen sitrat+FSH, metode *long protocol* dan *short protocol*
- Metode penelitaian** : *Observasional single chohort non random sampling retrospektif*
- Hasil** : Persentase siklus dengan folikel matur pada induksi dengan klomifen sitrat adalah 93 (85,3%), klomifen sitrat +FSH 54 (79,4%), *long procol* 9 (60%) dan *short protocol* 8 (61,5%)  $p < 0,05$ .  
Rerata (SB) folikel matur persiklus klomifen sitrat 1,9(1,11), klomifen sitrat +FSH 1,7(0,92), *long protocol* 2,11(0,6), dan *short protocol* 2,75(1,39)  $p > 0,05$ .  
Rerata (SB) diameter folikel matur klomifen sitrat 19,04(2,2)mm, klomifen sitrat + FSH 18,36(2,09)mm, *long protocol* 19,04(1,3)mm, dan *short protocol* 17,79(0,6)mm  $p > 0,05$ .
- Simpulan** : Porsentase siklus dengan folikel matur pada klomifen sitrat lebih besar daripada siklus dengan klomefen sitrat + FSH, *long protocol* dan *short protocol*.  
Rerata jumlah folikel matur persiklus cenderung lebih banyak pada *short protocol* dan *long protocol*.  
Rerata diameter folikel matur adalah sama
- Kata kunci** : Induksi ovulasi, klomifen sitrat, *long protocol*, *short protocol*, jumlah & diameter folikel matur.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	viii
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Penelitian. ....	1
1.2 Permasalahan Penelitian. ....	3
1.3 Tujuan Penelitian. ....	4
1.4 Manfaat Penelitian. ....	4
1.5 Keaslian Penelitian .....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Definisi .....	6
2.2 Fisiologi Ovarium .....	6
2.3 Faktor –faktor Penghambat ovulasi .....	12
2.4 Induksi Ovulasi. ....	18
2.4.1 Induksi ovulasi dengan klomifen sitrat. ....	19
2.4.2 Induksi ovulasi dengan Human Menopausal Gonadotropin ...	27
2.4.3 Induksi ovulasi dengan Gonadotropin Realising Hormon. ...	33

2.4.4	Induksi Ovulasi dengan Bromokriptin.	35
2.4.5	Drilling Ovarium	37
2.5	Pengamatan folikel	37
2.6	Inseminasi Buatan	43
2.7	Kerangka Teori.	48
2.8	Kerangka Konsep.	49
BAB 3.	HIPOTESIS	50
BAB 4.	METODOLOGI PENELITIAN	51
4.1	Rancangan Penelitian.	51
4.2	Tempat Penelitian.	51
4.3	Waktu Penelitian.	51
4.4	Subyek Penelitian.	51
4.5	Besar Sampel.	52
4.6	Metode Pengambilan Sampel.	52
4.7	Variabel Penelitian	53
4.8	Analisis Data	53
4.9	Proses Penelitian	54
4.10	Alur Penelitian.	54
4.11	Definisi Operasional.	55
4.12	Etika Penelitian.	55
BAB 5.	HASIL PENELITIAN	56
5.1	Umur	56

5.2	Berat Badan .....	57
5.3	Habitus .....	57
5.4	Jenis Infertilitas .....	59
5.5	Penyebab Infertilitas .....	59
5.6	Saat Minum Klomifen Sitrat .....	60
5.7	Siklus yang Menghasilkan Folikel Matur .....	60
5.8	Jumlah Folikel Matur Persiklus .....	61
5.9	Diameter Folikel Matur .....	61
5.10	Tebal Endometrium dan Estrogen .....	62
5.11	Siklus Dengan klomifen Sitrat dibanding Siklus dengan Induksi lainnya .....	63
5.12	HasilInduksi Ovulasi Berdasarkan Karakteristik Subjek .....	66
BAB 6	PEMBAHASAN .....	78
BAB 7	SIMPULAN DAN SARAN .....	83
	DAFTAR PUSTAKA .....	84
	LAMPIRAN. ....	92



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pembagian Anovulasi .....	14
Tabel 2. Karakteristik Subjek Induksi Ovulasi .....	58
Tabel 3. Gambaran folikel pada keempat jenis induksi ovulasi di Poliklinik fertilitas FK.UNDIP- RS Telogorejo Semarang 2000-2003. ....	61
Tabel 4. Umur subjek dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi .....	67
Tabel 5. Kelompok berat badan dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi .....	69
Tabel 6. Habitus dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi .....	71
Tabel 7. Jenis infertilitas dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi .....	73
Tabel 8. Lama Infertilitas dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi. ....	75
Tabel 9. Jadwal minum obat dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi .....	76

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perubahan-Perubahan Pertumbuhan Folikel .....	8
Gambar 2. Struktur dan Klasifikasi Folikel-folikel Ovarium .....	9
Gambar 3. Pembagian Waktu Terjadinya Rekrutmen,Seleksi, dan Ovulasi Folikel Dominan .....	10
Gambar 4. Klomifen sitrat dan Dietil stil bestrol .....	20
Gambar 5. Klomifen sitrat menginduksi Ovulasi: hipotesis terakhir tempat kerjanya .....	22
Gambar 6. Saat Pemberian Klomifen sitrat .....	23
Gambar 7. <i>Short protocol</i> dan <i>Long Protocol</i> .....	31
Gambar 8. Struktur Bromokriptin .....	36
Gambar 9. Folikel Matur pada Siklus Spontan .....	39
Gambar 10. Folikel Matur Multipel pada Induksi dengan Klomifen Sitrat ....	40
Gambar 11. Folikel dalam Berbagai Stadium pada Induksi dengan hMG ....	42
Gambar 12. Siklus yang diinduksi Klomifen sitrat dibanding klomifen sitrat Dan FSH .....	63
Gambar 13. Siklus yang diinduksi Klomifen sitrat dibanding <i>long protocol</i> ...	64
Gambar 14. Siklus yang diinduksi Klomifen sitrat dibanding <i>short protocol</i> ..	65

## Daftar Lampiran

Lampiran 1. Gambar-Gambar folikel pada masing-masing induksi ...	92
Lampiran 2. Protap induksi ovulasi .....	93
Lampiran 3. Kuisisioner responden .....	95
Lampiran 5. Data penelitian .....	96

# **BAB 1.**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Induksi ovulasi merupakan upaya untuk memicu pertumbuhan dan perkembangan folikel supaya dapat terjadi ovulasi. Induksi ovulasi sangat penting dan merupakan salah satu faktor penentu keberhasilan dalam upaya pengelolaan infertilitas baik pada inseminasi secara alami, inseminasi intra uterin, maupun pada fertilisasi invitro (IVF).

Menurut World Health Organisation (WHO) diseluruh dunia sekitar 50-80 juta pasangan suami isteri mempunyai masalah dengan infertilitasnya. Sekitar 2 juta pasangan infertil baru akan muncul tiap tahunnya dan akan terus meningkat. Berarti dimasa yang akan datang akan makin banyak pasangan suami istri yang memerlukan pertolongan dan pengobatan untuk masalah infertilitasnya<sup>1</sup>.

Tujuan program keluarga berencana di Indonesia adalah untuk mewujudkan keluarga kecil bahagia dan sejahtera, termasuk di dalamnya pelayanan infertilitas : yakni untuk mendapatkan kelahiran yang memang diinginkan <sup>2</sup>. Berdasarkan sensus tahun 1980 di Indonesia diperkirakan ada 10 % dari pasangan usia subur tidak/belum berhasil mempunyai anak. Pada tahun 2001 penduduk Indonesia tercatat sebesar 206, 1 juta, tentunya pasangan usia subur yang belum/tidak berhasil mempunyai anak juga semakin bertambah <sup>2,3</sup>.

Pemeriksaan infertilitas perlu dilakukan pada pasangan suami istri yang sudah berupaya untuk hamil dalam satu tahun atau lebih, tetapi pada pasangan yang usia istrinya lebih dari 35 tahun, atau ada faktor-faktor tertentu yang mempunyai dampak terhadap fertilitasnya ( abortus berulang , amenorea, dan disfungsi seksual ) pemeriksaan dapat dimulai enam bulan setelah dilakukan upaya untuk hamil<sup>1</sup>.

Secara statistik 40% penyebab infertilitas terjadi pada suami atau istri, 40% pada keduanya, dan 10% dikategorikan sebagai infertilitas yang tidak diketahui (*unexplained infertility*)<sup>1</sup>. Kepustakaan lain menyebutkan kelainan pada wanita (berkisar 50-70%) dan 10% karena gangguan ovulasi, 20% kelaian tuba, 5% karena faktor lendir serviks, 5% karena lain-lain (hipotiroid, imunologik dll), dan 20% tidak diketahui penyebabnya<sup>3,4</sup>.

Dewasa ini telah berkembang dengan pesat *Assisted Reproductive Technology/ ART* yang dapat dilakukan bila kemungkinan hamil dengan cara-cara konvensional dalam waktu tertentu belum berhasil. Inseminasi buatan, baik inseminasi intra uterus (IIU) maupun Fertilisasi Invitro (IVF) telah banyak digunakan diseluruh penjuru dunia termasuk Indonesia . Angka kehamilan dengan IIU dilaporkan sebesar 10-20% tergantung kepada indikasi,usia pasien, jenis induksi ovulasi, faktor sperma, frekuensi inseminasi dan lain-lain, sedangkan di Amerika serikat tahun 1999 pada IVF dilaporkan angka kehamilan klinis 30,5% (*perinitiated cycle*), 35,4% (*peretrieval*), dan 38% (*pertransver*)<sup>1,5</sup>.

Inseminasi buatan dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu : induksi ovulasi, pengambilan oosit, pengumpulan dan preparasi sperma, fertilisasi invitro, kultur embrio, dan penanaman kembali embrio ke uterus (pada IVF) sedangkan pada IIU setelah dilakukan induksi ovulasi, penentuan perkiraan terjadinya ovulasi, preparasi sperma, selanjutnya dilakukan inseminasi <sup>1,4,6-8</sup>.

Induksi ovulasi adalah upaya untuk memicu pertumbuhan dan perkembangan folikel supaya dapat terjadi ovulasi dengan memakai obat-obat khusus <sup>7</sup>. Dengan induksi ovulasi selain dapat dipicu pertumbuhan dan perkembangan folikel, juga dapat digunakan untuk memperkirakan saat terjadinya ovulasi, sehingga kemungkinan terjadinya pembuahan dapat lebih diharapkan. Ada beberapa obat, hormon, atau cara yang dapat dilakukan dalam induksi ovulasi, masing-masing dengan keuntungan dan kekurangannya. Klomifen sitrat, bromokriptin, FSH, GnRH, GnRH –agonis, adalah preparat yang sering digunakan untuk tujuan tersebut <sup>9-13</sup>.

## 1.2 PERMASALAHAN

1. Berapakah persentase siklus dengan folikel matur pada induksi ovulasi dengan preparat kombinasi ( Klomifen sitrat dan FSH, *Long protocol*, dan *short protocol* ) dan preparat tunggal (klomifen sitrat) ?
2. Apakah jenis-jenis induksi ovulasi akan menghasilkan jumlah dan diameter folikel matur yang berbeda ?

### 1.3 TUJUAN PENELITIAN

Tujuan umum : Mengevaluasi keberhasilan Induksi ovulasi ditinjau dari jumlah dan diameter folikel matur.

Tujuan khusus :

1. Mengetahui persentase siklus yang menghasilkan folikel matur.
2. Mengetahui jumlah dan diameter folikel matur pada induksi ovulasi dengan sedian tunggal (klomifen sitrat).
3. Mengetahui jumlah dan diameter folikel matur pada induksi ovulasi dengan sediaan kombinasi ( klomifen sitrat dan FSH, *long protocol*, dan *short protocol*).

### 1.4 MANFAAT PENELITIAN

Dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui efek induksi ovulasi terhadap besarnya diameter dan jumlah folikel, di klinik Tim Infertilitas-Program Bayi Tabung FK. UNDIP-RS.dr Kariadi-RS Telogorejo Semarang, sehingga dapat digunakan sebagai pertimbangan oleh klinisi yang akan melakukan induksi ovulasi

## 1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Penelitian Induksi ovulasi dengan memantau perkembangan folikel di Semarang belum pernah dilakukan.

Penelitian yang dilakukan pada tahun 1985-1995 pada pasien infertilitas yang tidak terjelaskan, bila induksi ovulasi dilakukan dengan pemberian klomifen sitrat dilanjutkan dengan inseminasi intra uterus didapatkan angka kehamilan sebesar 8,3 %, bila induksinya dengan hMG angka kehamilannya 17,1%<sup>14</sup>.

Penelitian di Universitas California antara 1991-1994, membandingkan keberhasilan induksi ovulasi dengan klomien sitrat antara penderita yang berusia  $\leq 35$  tahun dengan yang  $> 35$  tahun, didapatkan besarnya angka kehamilan kumulatif masing-masing 51% berbanding 26% ( $p = 0,008$ ), dan angka kehamilan klinis persiklus 14,7% berbanding 6,5%<sup>15</sup> penelitian ini sejalan dengan penelitian di The London Women's Clinic. Tetapi penelitian dilakukan pada program IVF. Disimpulkan bahwa kumulatif angka kehamilan dan angka melahirkan anak hidup akan semakin menurun sehubungan dengan kenaikan usia<sup>16</sup>.

Penelitian *The European Puregon Collaborative Study Group* yang membandingkan penggunaan FSH rekombinan dengan FSH urin, didapatkan angka ovulasi persiklus adalah 69,5% dibanding 66,5%, dosis total yang digunakan 750 iu barbanding 1.035 iu. Disimpulkan bahwa FSH rekombinan lebih efisien dalam menginduksi ovulasi dibanding FSH urin<sup>17</sup>.



## BAB 2.

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 DEFINISI

Induksi ovulasi adalah upaya untuk memicu pertumbuhan dan perkembangan folikel supaya dapat terjadi ovulasi dengan memakai obat-obat khusus<sup>7</sup>. Induksi ovulasi biasanya dilakukan pada pasangan yang mengalami infertilitas. Infertilitas dibedakan menjadi dua yakni infertilitas primer dan infertilitas sekunder. Menurut WHO, infertilitas primer didefinisikan sebagai keadaan dimana suatu pasangan tidak pernah hamil, walaupun telah berupaya dan hidup bersama sebagai suami isteri dalam waktu 2 tahun. Infertilitas sekunder berarti suatu pasangan pernah hamil, tetapi tidak bisa hamil lagi walaupun telah berupaya dan hidup bersama sebagai suami isteri dalam waktu 2 tahun<sup>18</sup>. Pada pasangan yang mengalami infertilitas kadang memerlukan bantuan yang dikenal sebagai *assisted reproduction technic* (ART). Inseminasi intra uterus dan fertilisasi infitro merupakan ART yang sering digunakan dalam membantu pasien untuk memperoleh keturunan<sup>2,4</sup>.

#### 2.2 FISIOLOGI OVARIUM

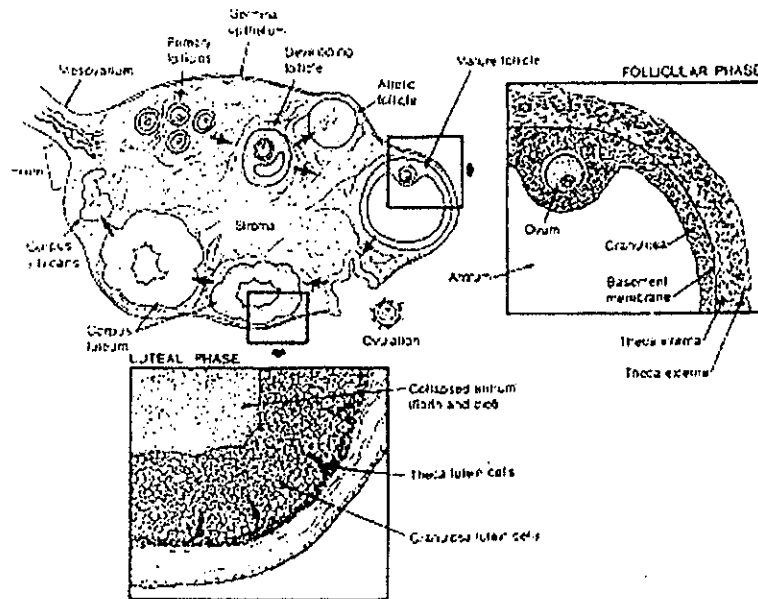
Ovarium mulai dapat dideteksi pada hari ketiga puluh setelah fertilisasi, dan secara histologi baru dapat diidentifikasi lebih kurang pada hari ketujuh puluh. Pada saat ini ovarium terdiri atas tiga jenis sel, yakni : (1) sel-sel epitel *coelom* yang berasal dari *gonadal ridge* dan akan berdiferensiasi menjadi sel-sel granulosa; (2) sel-sel mesenkim, yang akan berkembang menjadi stroma ovarium ;

dan (3) sel-sel primordial germinal, yang tumbuh dari endoderm *yolk sac* dan bergerak ke *gonadal ridge* sebelum berdiferensiasi ke ovarium<sup>19-21</sup>.

Dengan proses proliferasi dan mitosis yang hebat dapat dicapai 6-7 juta folikel pada kehamilan 20 minggu. Sebagian besar folikel akan mengalami atresia, sehingga pada saat kelahiran hanya didapatkan 1 juta, saat menarche tinggal 400 ribu hingga pada menopause hanya tinggal beberapa folikel<sup>19,20</sup>.

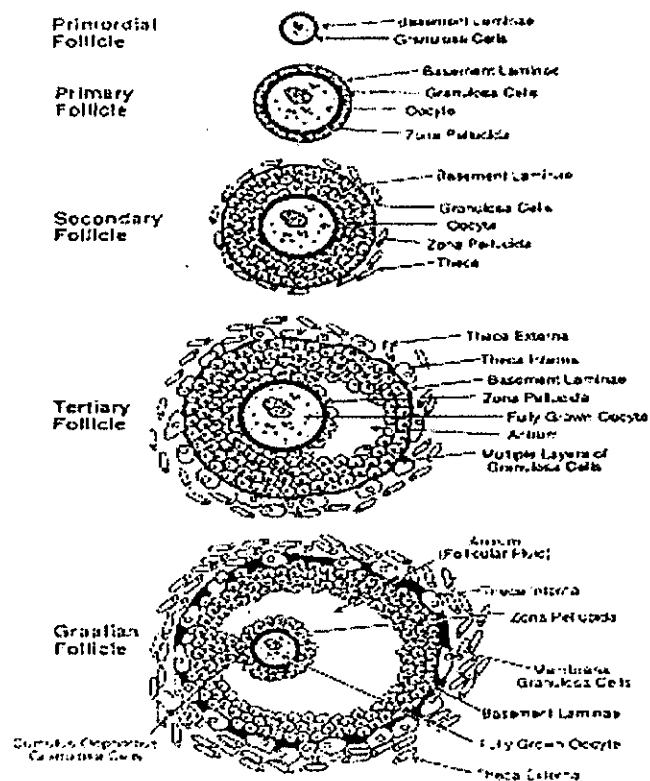
Ovarium yang matang berbentuk seperti massa yang oval dengan panjang 2-5 cm, lebar 1,5-3 cm dan tebal 0,5-1,5 cm, dengan berat 10-20 gram. Ovarium terdiri atas tiga bagian, bagian luar disebut korteks yang mengandung epitel germinal dan folikel-folikel, bagian medula yang terdiri dari jaringan stroma dan hilus daerah yang menghubungkan ovarium dengan mesovarium (gambar 1)<sup>19</sup>. Epitel germinal fungsinya belum diketahui sepenuhnya, tetapi akan mengalami 'desidualisasi' karena pengaruh hormon-hormon saat kehamilan.

Stroma ovarium terdiri atas tiga tipe sel utama yakni jaringan ikat, sel-sel kontraktil, dan berbagai tipe sel-sel intertisial. Sel-sel intertisial memegang peranan yang terpenting dimana ia mensekresi hormon-hormon steroid (terutama androgen) dan mengalami perubahan bentuk karena responnya terhadap LH dan hCG<sup>19,20</sup>.



Gambar 1. Perubahan-Perubahan Pertumbuhan Folikel.  
(Dikutip dari Carr BR.; 1992 .p.740)<sup>19</sup>

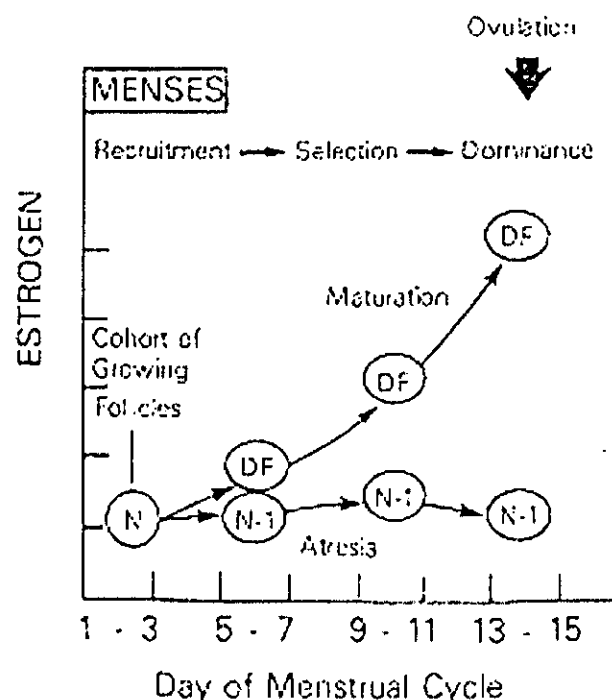
Sel-sel folikel terletak di jaringan ikat yang longgar di korteks ovarium dan dapat dibagi menjadi dua tipe fungsional: *nongrowing* atau folikel primordial dan *growing*. Selama masa reproduksi umumnya adalah folikel primordial (90-95%). Pemilihan satu folikel primordial diawali dengan perubahan yang dramatis pada pertumbuhan, struktur dan fungsinya. Pertumbuhan folikel dibagi menjadi lima tahapan: folikel primer, sekunder, tersier, folikel Degraff, dan folikel atretik (gambar 2)<sup>19</sup>.



Gambar 2. Struktur dan Klasifikasi Folikel-folikel Ovarium .  
(Dikutip dari Carr BR ; 1992 .p.741)<sup>19</sup>

Folikulogenesis dimulai pada beberapa hari terakhir fase luteal dan berakhir sampai saat terjadinya ovulasi. Beberapa hari terakhir fase luteal terjadi penurunan kadar progesteron dan estrogen karena kematian korpus luteum dan terjadi peningkatan kadar Folikel Stimulating Hormon (FSH). Kenaikan FSH ini memulai terjadinya pertumbuhan folikel dan siklus menstruasi berikutnya.

Ada tiga tahap pertumbuhan folikel yang dominan. Tahap pertama adalah rekrutmen (*recruitment*). Dari pool folikel-folikel primordial sejumlah folikel dipilih sebagai respon terhadap FSH pada hari 1-4 siklus menstruasi. Saat ini dipilih folikel-folikel, baik yang akan mengalami ovulasi maupun yang akan mengalami atresia. Tahap selanjutnya adalah tahap seleksi (*selection*), dimana hanya satu folikel saja yang akan mengalami ovulasi, tahap ini terjadi hari 5-7 siklus menstruasi. Terakhir tahap dominansi (*dominance*) dimana folikel yang menekan pematangan folikel-folikel yang lainnya sehingga mengalami atresia. Proses atresia ini terjadi sekunder akibat kegagalan hormon atau faktor-faktor pertumbuhan yang dibentuk oleh folikel yang matang melalui mekanisme intrinsik ovarium. Tahap ini berlangsung antara hari 8-12 siklus dan berakhir saat terjadinya ovulasi (Gambar 3)<sup>19,20</sup>



Gambar 3. Pembagian Waktu terjadinya Rekrutmen,Seleksi, dan Ovulasi Folikel Dominan (DF). (Dikutip dari Carr BR; 1992 . p.751)<sup>19</sup>.

Beberapa saat sebelum terjadi ovulasi sekresi hormon estrogen oleh folikel yang akan ovulasi meningkat secara dramatis. Peningkatan sekresi estrogen ini memulai terjadinya lonjakan hormon Luteinizing (LH *surge*). Selanjutnya LH akan menginisiasi terjadinya luteinisasi sel-sel granulosa dan akibatnya terjadi peningkatan kadar hormon progesteron, yang merangsang terjadinya peningkatan sekresi FSH pada pertengahan siklus. Onset terjadinya lonjakan LH merupakan saat yang tepat untuk memperkirakan saat terjadinya ovulasi <sup>19,20,22</sup>. Hal ini didukung penelitian multisenter yang dilaporkan pada Agustus 2001 yang menyimpulkan bahwa saat awal terjadinya lonjakan LH merupakan saat yang terbaik untuk memprediksi terjadinya ovulasi <sup>23</sup>.

Beberapa saat sebelum terjadi ovulasi, pada folikel terjadi peningkatan vaskularisasi. Penonjolan dinding folikel menimbulkan stigma kemudian ruptur dan terjadilah pelepasan kompleks oosit-kumulus <sup>19</sup>. Mekanisme yang pasti penyebab terjadinya ruptur tersebut belum diketahui. Perangsangan progesteron dan siklik AMP atau aktivasi enzim proteolitik seperti kolagenase dan plasmin yang menghancurkan kolagen pada dinding folikel mengakibatkan penipisan dan tekanan sebelum ovulasi. Prostaglandin E dan F mencapai konsentrasi puncak di cairan folikel beberapa saat menjelang ovulasi. Kelihatannya prostaglandin memegang peranan terhadap terjadinya ruptur dinding folikel, mungkin melalui stimulasi kontraksi otot-otot halus, akibatnya menambah penonjolan kompleks oosit-kumulus <sup>19,20,24,25</sup>.

## 2.3 Faktor-Faktor Penghambat Ovulasi

Faktor-faktor penghambat terjadinya ovulasi bisa datang dari internal ovarium sendiri, yakni karena pengaruh sistim autokrin, defisiensi enzim, dan proses imunologi, maupun faktor ekstra ovarium disebabkan oleh kelainan genetik, faktor hormonal, infeksi, dan tumor<sup>11,19,26</sup>.

Kegagalan untuk terjadinya ovulasi secara garis besar dibagi menjadi tiga yakni ;

- a. Kegagalan fungsi ovarium / (hipergonadotropin hipogonadisme).
- b. Anovulasi kronis dimana tidak ditemukan adanya estrogen (hipogonadotropin hipogonadisme).
- c. Anovulasi kronis tetapi masih ada estrogen<sup>11,19,26</sup>.

### a. Kegagalan Fungsi ovarium

Kegagalan fungsi ovarium adalah keadaan dimana terjadi amenorea, hipoestrogen dan terjadi peningkatan kadar gonadotropin sebelum usia 40 tahun. Berhentinya fungsi ovarium dapat terjadi kapan saja, termasuk pada janin intra uterin.

Bila terjadi sebelum pubertas maka akan bermanifestasi sebagai amenorea primer, dan bila terjadi setelah pubertas maka akan bermanifestasi sebagai amenorea sekunder. Kerusakan ovarium dapat terjadi karena berbagai penyebab(tabel1)<sup>19,27</sup>.

Diagnosis adanya kegagalan fungsi ovarium dapat dipertimbangkan pada keadaan dimana ditemukan amenorea primer dengan infantilisme tanda-tanda seks, dan amenorea sekunder dimana ditemukan gejala semburan panas atau tanda defisiensi estrogen lainnya. Hal tersebut dapat dikonfirmasi dengan adanya peningkatan kadar FSH seperti pada menopause (> 40 IU/L).

Kegagalan ovarium dapat terjadi karena kelaianan genetik (*gonadal agenesis, gonadal dysgenesis, Turner syndrome, mosaicism*), faktor internal ovarium (*ovarian enzymatic defisiensi, premature ovarian failure* karena *idiopathic-premature aging*), trauma karena *mumps oophoritis*, radiasi, kemoterapi, sindroma Savage, penyakit autoimun, dan galaktosemia.

Faktor imunologi juga terlibat pada disfungsi ovarium, baik melalui mekanisme seluler maupun humoral. Kenaikan aktivitas sel-sel makrofag dan limfosit T di ovarium dapat menghambat biosintesis estrogen dan progesteron melalui sekresi sitokin interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ), Tumor Necrotizing Factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), dan interleukin 1 (IL-1). IL-6 juga menghambat FSH dalam merangsang biosintesis progesteron pada percobaan terhadap tikus<sup>28</sup>.

IFN-  $\gamma$  diduga memfasilitasi apoptosis melalui pengaturan anti apo-1. Diduga sitokin dapat menghambat produksi estrogen pada folikel, berakibat anovulasi ataupun oligoovulasi. TNF  $\alpha$  dan IFN  $\gamma$  memfasilitasi terjadinya regresi dan atresia folikel bila kadarnya  $> 0,5$  ng/ml pada cairan folikel dan cairan peritoneal. Mekanisme lainnya adalah sitokin menginduksi terjadinya kegagalan pertumbuhan folikel dan sekresi progesteron pada fase lutel, yang mengakibatkan terjadinya insufisiensi pada fase luteal. Sitokin seperti IFN  $\gamma$  juga memegang peranan pada proses terjadinya *premature ovarian failure* dan infertilitas takterjelaskan dengan menginduksi antigen MHC kelas II pada sel granulosa.. Terjadinya kenaikan MHC kelas II adalah sebagai respon terhadap antigen asing atau predisposisi genetik yang mengakibatkan terjadinya gangguan ovulasi akhirnya terjadi kegagalan ovarium<sup>28</sup>.



Karena kegagalan ovarium biasanya bersifat permanen, maka pemberian terapi dengan hormon pengganti estrogen dan progesteron harus diberikan untuk mendukung terbentuknya tanda seks sekunder, pencegahan osteoporesis prematur, dan penyakit jantung koroner<sup>11, 19, 29-32</sup>.

Tabel 1. Pembagian Anovulasi

- 
- I. Ovarian Failure ( hypogonadotropic Hypogonadism)
    - A. Gonadal agenesis
    - B. Gonadal dysgenesis
      - 1. Abnormal karyotype
        - a. Turner Syndrome 45 X
        - b. Mosaicism
      - 2. Normal karyotype
        - Pure gonadal dysgenesis 46 XX or 46 XY (Sweyer Syndrome)
    - C. Ovarian Enzimatic deficiency
      - 1. 17  $\alpha$ -hydroxylase deficiency
      - 2. 17,20- Lyase deficiency
    - D. Premature ovarian failure
      - 1. Idiopathic-premature aging
      - 2. Injury ( Mumps oophoritis, radiation, chemotherapy)
      - 3. Resistant Ovary (Savage syndrome)
      - 4. Autoimmune disease
      - 5. Galactosemia.
  - II. Chronic anovulation with estrogen present
    - A. PCOS
    - B. Adrenal disease (Chusing syndrome, Adult-onset adrenal Hyperplasia)
    - C. Thyroid disease (hypothyroidism, hyperthyroidism)
    - D. Ovarian tumors (Granulosa-theca sell tumor, Brenner tumors, Cystic teratoma, Mucinous/serous cysadenomas, Krukenberg tomors).
  - III. Chronic anovulation with estrogen absent (Hypogonadotropic hypogonadism).
    - A. Hypothalamic
      - 1. Tumors ( craniopharyngioma, germinoma, hamartoma, teratoma, Hand-Schüller-Christian disease, endodermal sinus tumor, metastatic carsinoma)
      - 2. Infection and Others (tuberculosis, syphilis, encephalitis/meningitis, sarcoidosis, Kallman syndrome, idiopathic, chronic debilitating disease)
      - 3. Functional ( stress, weight loss/diet, malnutrition, psychological/anorexia nervosa, bulimia, exercise)
    - B. Pituitary
      - 1. Tumors (Prolactinomas, other hormone-secreting pituitary tumors)
      - 2. Spase-occupaying lesions ( empty sella, arterial aneurysm)
      - 3. Necrosis ( Sheehan syndrome, Panhypopituitarism)
      - 4. Inflammatory/infiltrative ( sarcoidosis, hemachromatosis)
- 

(Dikutip dari Carr BR; 1992.p764)

**b. Anovulasi kronis dimana masih ditemukan estrogen.**

Pada anovulasi kronis dimana masih ditemukan estrogen akan terjadi perdarahan lucut setelah pemberian progesteron. Wanita yang demikian disebut dalam kondisi 'estrus' karena adanya produksi estrogen yang asiklik (terutama estrone) oleh proses aromatisasi ekstrasglanduler dari androstenedion di sirkulasi. Kondisi ini disebabkan oleh terganggunya proses mekanisme *feedback*. Keadaan ini menggambarkan bahwa sebenarnya ovarium awalnya normal tetapi karena poros hipotalamus-hipofise diatur oleh signal yang tidak dimulai dari dalam ovarium. Keadaan seperti ini dapat ditemukan pada sindroma ovarium polikistik (PCOS), penyakit adrenal (syndroma Cushing, *adult-onset adrenal hyperplasia*), hipo dan hipertiroid, tumor ovarium (*granulosa-theca cell tumor*, tumor Brenner, teratoma kistik, kistadenoma musinosum/serosum dan tumor Krukenberg). Keadaan-keadaan tersebut menimbulkan gambaran klinis seperti PCOS. Kadang ovarium tidak menampilkan karakteristik histologis yang menunjukan gambaran ovarium polikistik<sup>11,19,29,31-34</sup>.

Pengobatan PCOS secara langsung ditujukan untuk memutus siklus yang terus menerus itu sendiri dan dapat dilakukan dengan berbagai cara, termasuk menurunkan sekresi androgen ovarium dengan *wedge resection* atau secara tidak langsung dengan menurunkan kadar LH (pil kontra sepsi oral, dan LHRH analog). Pendekatan yang lain dengan menurunkan berat badan dan meningkatkan sekresi FSH (dengan klomifen sitrat, Human Menopausal Gonadotropin [hMG], urofolitropin [pure FSH], terapi LHRH pulsatil)<sup>19,29,35</sup>.

### c. Anovulasi kronis dengan tidak adanya estrogen

Wanita dengan anovulasi kronis dan dengan produksi estrogen yang rendah atau tidak ada sama sekali tidak mengalami perdarahan lucut atau hanya *spotting* yang minimal bila diberikan progesteron. Kelainan ini terjadi sebagai akibat hipogonadotropik hipogonadisme akibat kelainan organik atau fungsional dari poros sistim syaraf pusat-hipotalamus-hipofise (tabel 1).

Suatu defek yang terjadi saat pembentukan dan migrasi neuron-neuron LHRH berhubungan dengan agenesis dari bulbus olfaktorius yang dikenal sebagai sindroma Kallman. Pada wanita menyebabkan terjadinya habitus eunuchoid dan rendahnya kadar gonadotropin. Sindroma lain yang berhubungan dengan hipogonadotropik hipogonadisme adalah sindroma Prader willi dan Laurence-Moon-Bardet-Biedel. Keadaan lain yang terjadi di hipotalamus yang bisa menimbulkan hipogonadotropik hipogonadisme antara lain kraniofaringioma, germinoma, teratoma, *endodermal sinus tumor*, tuberkulosis, sifilis, sarkoidosis, hamartoma, dan metastase tumor<sup>19,29</sup>.

Defisiensi gonadotropin sering juga terjadi pada gangguan fungsional pada hipotalamus atau pusat yang lebih tinggi pada keadaan dimana tidak ditemukan kelainan dengan menggunakan MRI atau CT scan. Jadi diagnosis anovulasi kronis karena gangguan fungsional merupakan diagnosis eksklusi. Riwayat terjadinya stres berat juga sering menyebabkan anovulasi jenis ini. Terganggunya sekresi LHRH dan penurunan kadar gonadotropin mungkin disebabkan oleh peningkatan dopaminergik atau  $\beta$ -endorpin. Pemberian nalokson, suatu antagonis opioid dapat meningkatkan kadar LH pada wanita

dengan amenorea hipogonadotropik fungsional. Wanita yang mengalami amenorea akibat anorexia nervosa, olah raga yang berat, stres, bermula dari siklus menstruasi yang normal kemudian terjadi disfungsi fase luteal, siklus anovulasi, oligomenorea dan akhirnya amenorea. Dengan mengoreksi penyebab primernya siklus yang berovulasi akan terjadi. Keberhasilan terapi pada penderita – penderita tersebut sangat penting untuk menghindari terjadinya osteoporesis <sup>19,29</sup>.

Banyak kelainan pada hipofise yang mengakibatkan terjadinya defisiensi estrogen pada anovulasi kronis, seperti lesi yang menekan hipofise mengakibatkan kerusakan sel-sel pembentuk gonadotropin baik secara langsung maupun tidak (metastase), sindroma Sheehan, dan gangguan pada peptida-peptida sistem syaraf pusat-hipotalamus yang mempengaruhi neuron-neuron LHRH (prolaktinoma). Tumor hipofise merupakan 10% dari seluruh tumor intrakranial. Beberapa tumor dapat memproduksi satu atau lebih hormon, termasuk prolaktin, FSH, LH, Growth hormon, ACTH, dan thyrotropin-stimulating hormon. Lebih kurang sepersepuluh wanita yang amenorea mengalami peningkatan kadar prolaktin. Gambaran klinis yang sering muncul yang berhubungan dengan prolaktin adalah galaktorea <sup>19,29</sup>.

Banyak sekali penyebab yang dapat meningkatkan kadar prolaktin pada manusia. Tetapi umumnya disebabkan karena adanya ketidakseimbangan antara zat penghantar syaraf yang bersifat menghambat dan yang bersifat merangsang sekresi prolaktin. Estrogen akan diubah didalam hati menjadi katekolestrogen yang kemudian akan mencegah inaktivasi dopamin dan noradrenalin. Umpan balik positif dan negatif dari steroid seks dihubungkan dengan pengeluaran zat

penghantar syaraf yang bersifat menghambat ataupun menrangsang. Dopamin menghambat sekresi prolaktin, sedangkan noradrenalin merangsang sekresinya<sup>36</sup>.

Sejauh mana kadar prolaktin yang tinggi mampu mengganggu mekanisme pengaturan hipotalamus-hipofise-ovarium ternyata hingga kini belum dapat dijelaskan secara pasti. Diduga kadar prolaktin yang tinggi akan mengurangi kepekaan ovarium terhadap hormon gonadotropin, selain itu prolaktin yang tinggi akan memicu terbentuknya dopamin dalam jumlah yang banyak. Selanjutnya dopamin ini menghambat hormon pelepas untuk LH dan FSH (LH-RH). Hiperprolaktin yang berkepanjangan akan menyebabkan atrofi sel-sel hipofise penghasil gonadotropin, sehingga pemberian LH-RH maupun klomifen sitrat tidak berguna lagi<sup>36</sup>.

Pengelolaan prolaktinoma adalah dengan pembedahan, radiasi, dan dengan dopamin analog. Mikroadenoma respon bila diterapi dengan bromokriptin, menstruasi yang berovulasi dapat terjadi, juga dapat mengecilkan masa tumor, tetapi penyembuhan total membutuhkan kombinasi pembedahan dan/atau radiasi<sup>19</sup>.

## 2.4 INDUKSI OVULASI

Karena induksi ovulasi akan mempengaruhi kesehatan dasar seorang wanita, dan ada kemungkinan terjadinya efek samping maka sebelum dilakukan induksi ovulasi pada penderita diberikan penjelasan mengenai apa yang akan dilakukan, dan penderita diminta untuk menandatangani surat pernyataan izin tindakan (*informed concent*)<sup>37</sup>.

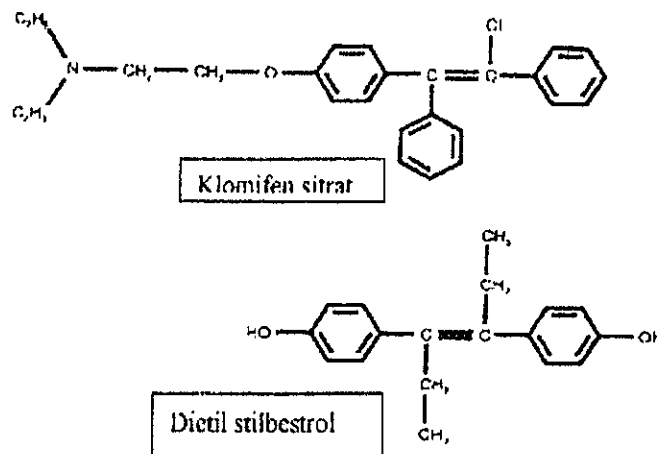
Dalam surat tersebut harus tercantum mengenai apa yang akan dilakukan, cara pemberian obat, efek samping dan komplikasi yang mungkin timbul, kemungkinan terjadinya kehamilan kembar, abortus, kegagalan induksi ovulasi, dan langkah-langkah yang harus dilakukan bila timbul komplikasi atau efek samping<sup>37</sup>.

Untuk melaksanakan induksi ovulasi ada beberapa obat atau hormon yang dapat digunakan, tergantung kepada jenis gangguan ovulasi, dan ada tidaknya riwayat induksi sebelumnya, serta tujuan pengobatan. Kломifen sitrat, brokriptin, Human Menopausal gonadotropin, Gonadotropin Releasing Hormon, dapat digunakan untuk induksi ovulasi baik secara tunggal maupun kombinasi<sup>11, 17, 19, 38</sup>.

#### **2.4.1 Induksi ovulasi dengan kломifen sitrat**

Kломifen sitrat merupakan senyawa anti estrogen nonsteroid yang bekerja secara antagonis kompetitif pada reseptor estrogen atau menghambat sintesis estrogen. Kломifen sitrat merupakan derivat triphenyle thylene. Obat ini merupakan campuran isomer *Sis* (zuklomifen) yang memiliki sifat estrogenik dan *Trans* (enklomifen) yang bersifat antiestrogen. Kломifen sitrat mengandung tidak kurang dari 97 % dan tidak lebih dari 101 %  $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ . Nama kimia obat ini adalah 2-[p(2-chloro-1,2- diphenylvinyl) phenoxy] triethylamin dihidrogen citrat<sup>39-41</sup>.

Kломifen sitrat memiliki kemiripan struktur dengan substansi yang bersifat estrogen, hal ini mengakibatkan kemiripan cara kerjanya. Susunan kimia kломifen sitrat mirip dengan dietil stilbestrol (gambar 4)<sup>19, 41</sup>.



Gambar 4. Klomifen sitrat dan Dietil stilbestrol .  
(Dikutip dari Sperof L, Glass RH, Kase N; 1994, p. 899.)<sup>11</sup>

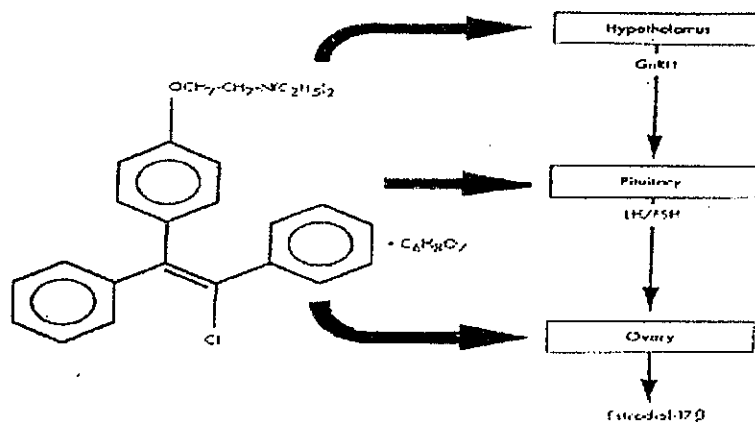
Pada tahun 1961, dilaporkan terjadinya ovulasi setelah pemberian klomid (klomifen sitrat) sebesar 78 % pada pasien dengan amenore sekunder. Angka keberhasilan induksi ovulasi dengan klomifen sitrat dilaporkan berkisar 80 – 85 %, dengan *pregnancy rate* kurang atau sama dengan 40 %, dan kejadian kehamilan ganda kurang atau sama 8 %<sup>11, 42, 43</sup>.

Klomifen sitrat diberikan pada pasien-pasien dengan gangguan fungsi ovarium yang disebabkan karena gangguan pengaturan (disregulasi) hipotalamus-hipofisis. Pada gangguan tersebut hipotalamus dan hipofisis masih bisa dipicu. Secara umum klomifen sitrat digunakan untuk memicu ovulasi pada wanita dengan siklus anovulatorik dan pada amenorea sekunder dengan kadar FSH, LH dan prolaktin normal. Klomifen sitrat merupakan "*the first-line regiment*" untuk induksi ovulasi pada pasien infertil karena faktor ovulasi<sup>12, 39, 40, 44</sup>.

Meskipun telah dilakukan penelitian klinis yang melibatkan lebih dari 10.000 tulisan, tempat dan mekanisme kerja klomifen sitrat masih banyak yang belum diketahui. Pendapat terakhir menyatakan bahwa klomifen sitrat

menginisiasi ovulasi dengan mekanisme utamanya berinteraksi dengan reseptor estrogen di hipotalamus. Efek yang dominan adalah efek anti estrogen, klomifen sitrat mengambil alih reseptor estrogen endogen di hipotalamus, akibatnya menghilangkan umpan balik negatif estrogen endogen. Klomifen sitrat terbukti juga bekerja langsung di hipofise, sebagai bukti pada kelompok yang diberi klomifen sitrat sudah terjadi kenaikan gonadotropin sebelum terjadi peningkatan GnRH di hipotalamus, dan untuk menghambat reseptor estradiol di hipofise hanya dibutuhkan 1/100 dosis klomifen sitrat<sup>36</sup>. Selain itu ternyata klomifen sitrat juga mempunyai pengaruh langsung terhadap ovarium dimana terbukti sudah terjadi peningkatan kadar estrogen sebelum terjadi peningkatan gonadotropin dan GnRH<sup>25,36</sup>. Pada penelitian di Ohio 1997 dilaporkan klomifen sitrat menekan produksi inhibin-B oleh sel-sel granulosa ovarium, penekanan ini mengakibatkan peningkatan produksi FSH yang selanjutnya akan mematangkan sel-sel folikel<sup>56</sup>. Pada penelitian di Universitas Texas tahun 1997 dilaporkan bahwa pada kelompok yang mendapatkan klomifen sitrat, *E-caderin* (suatu glikoprotein transmembran dengan berat molekul 120 kd, suatu media *homophilic calcium-dependent cell-to cell contact*) yang memegang peranan penting pada tranplantasi embrio ke endometrium relatif lebih banyak dibanding pada kontrol, meskipun secara statistik tidak bermakna<sup>48</sup>.



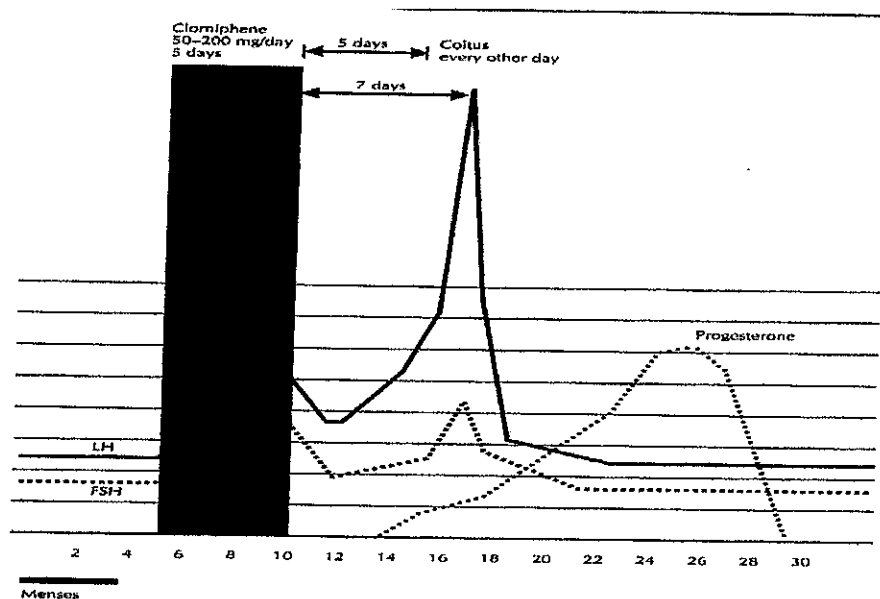


Gambar 5. Kломифен сидрат мегиндуksi ovulasi: hipotesis terakhir tempat kerjanya<sup>25</sup>

Pada wanita dengan uji progesteron negatif harus dipastikan kadar FSH-nya dulu , karena kadar FSH yang tinggi menunjukkan adanya gangguan fungsi ovarium, pada kasus ini sebaiknya tidak dilakukan picuan ovulasi. Bila uji progesteron positif maka kломифен сидрат dapat segera diberikan tanpa perlu mencari penyebab amenorea<sup>11, 41, 45</sup>.

Program pengobatan kломифен сидрат dimulai pada hari kelima dari siklus menstruasi baik pada siklus spontan maupun pada perdarahan lucut (gambar 6). Dosis inisial diberikan 50 mg sehari selama lima hari. Pemberian dimulai hari kelima karena alasan empiris dimana dapat dipahami berdasarkan proses fisiologis. Kломифен сидрат menyebabkan peningkatan gonadotropin, saat hari kelima sampai sembilan dimana folikel dominan diseleksi. Pemberian lebih awal akan mengakibatkan perangsangan pematangan folikel yang multipel dan berakibat meningkatnya kehamilan ganda. Pada fertilisasi invitro kломифен сидрат diberikan lebih awal (hari kedua) untuk mendapatkan lebih dari satu oosit<sup>11,17,41,42,46</sup>.

Bila ovulasi tidak terjadi pada siklus pertama pengobatan dosis dapat dinaikan 100 mg perhari, bila masih belum berhasil dapat dinaikan 200-250 mg perhari selama lima hari <sup>11</sup>. Sedangkan FDA merekomendasikan dosis maksimal 100mg perhari <sup>47</sup>. Pemberian klomifen sitrat sebaiknya tidak lebih dari 6 siklus karena meningkatkan kemungkinan terjadinya tumor ovarium <sup>45</sup>, sedang penulis lain menganjurkan tidak lebih dari empat kali, karena tidak akan meningkatkan *pregnancy rate* <sup>15</sup>.



Gambar 6. Saat Pemberian Klomifen sitrat  
(Dikutip dari Sperof L, Glass RH, Kase N; 1994.p.901.)<sup>11</sup>

Besarnya dosis masih menjadi bahan pertanyaan. Berat badan mempunyai korelasi yang sangat signifikan, akan tetapi ternyata dengan dosis yang sama ovulasi dapat terjadi pada wanita yang gemuk maupun yang kurus <sup>11</sup>.

Angka keberhasilan klomifen sitrat dalam menginduksi ovulasi dilaporkan dapat mencapai 60-80%<sup>39</sup>, penulis lain mendapatkan 60-70 %<sup>41</sup>, lebih 70%<sup>9</sup> dan 80%<sup>12,41</sup>. Sedangkan *pregnancy rate* dapat mencapai lebih kurang 40%<sup>30</sup>.

penulis lain menyebutkan 30-50%. Pada penelitian tahun 1991-1994 dilaporkan *pregnancy rate* bila klomifen diberikan pada usia kurang atau sama dengan 35 tahun lebih tinggi dibanding bila usia wanita diatas 35 tahun (51% banding 26% ,  $P=0,008$ )<sup>15</sup>. Pada penelitian di rumah sakit universitas Hirosaki tahun 1995-1997 dilaporkan bahwa bila klomifen sitrat diberikan pada wanita dengan siklus ovulasi normal, maka tidak akan mengakibatkan kenaikan *pregnancy rate*<sup>49</sup>. Bila konsepsi tidak terjadi dalam enam bulan dan semua faktor infertilitas sudah dikoreksi maka harapannya sangat buruk<sup>11</sup>.

Kegagalan klomifen sitrat adalah istilah umum untuk ketidakmampuannya menimbulkan ovulasi ataupun konsepsi atau keduanya. Angka kegagalan ini dapat mencapai 10-20% . Kegagalan klomifen sitrat dibagi menjadi dua yakni kegagalan untuk ovulasi (*failure to ovulate*), dan untuk hamil (*failure to conceive*). Kegagalan untuk ovulasi didefinisikan ketidak mampuan untuk terjadinya ovulasi dimana dosis klomifen sitrat yang diberikan telah maksimal (*peak clomiphene citrate dosage*). Kegagalan ini bisa bersifat total dimana tidak terjadi folikulogenesis yang progresif atau atau gagal terjadi ovulasi. Hal ini dapat diatasi dengan memperpanjang waktu pengobatan (sampai 8 hari) atau dengan suplementasi deksametason 0,5 mg setiap malam. Kegagalan klomifen sitrat parsial (*partial lack of respon*), dimana terjadi pertumbuhan folikel, tetapi gagal untuk ovulasi karena alasan yang sedikit sekali dimengerti. Pemberian hCG pada kasus yang demikian mungkin dapat menguntungkan<sup>11</sup>.

*Failure to conceive* adalah kegagalan terjadinya konsepsi dimana sudah terjadi ovulasi 4-6 bulan dalam menggunakan klomifen sitrat. Hal ini kemungkinan terjadi karena terjadinya defek fase luteal, atau mungkin ada faktor infertilitas lain yang tidak diketahui <sup>50</sup>.

Untuk monitoring terjadinya ovulasi pada pengobatan dengan klomifen sitrat dapat dilakukan pengukuran suhu basal tubuh, kadar 17 beta estradiol dan progesteron, biopsy endometrium atau dengan pemeriksaan ultrasonografi <sup>12</sup>.

Penggunaan klomifen sitrat dibatasi oleh kontra indikasi sebagai berikut:

1. Kista ovarium, alasan yang tepat sebenarnya belum ada, tetapi karena kemampuan klomifen sitrat menstimulasi pertumbuhan folikel-folikel ada kemungkinan terjadi pembesaran yang nyata dari kista ovarium yang sebelumnya sudah ada <sup>12,46</sup>.
2. Mioma uteri dan endometriosis karena adanya efek estrogenik, bila pada penderita tersebut diberikan klomifen sitrat maka dapat mempercepat pertumbuhan atau memperberat penyakit tersebut.
3. Kehamilan, klomifen sitrat tidak boleh diberikan bila ada kehamilan karena dapat menimbulkan efek teratogenik berupa *neural tube defect*, dan kelainan kongenital yang multipel, meskipun sampai saat ini belum diketahui bagaimana mekanismenya <sup>12,41,45,46</sup>.
4. Wanita menyusui, berakibat terhentinya produksi air susu <sup>12,45,46</sup>.
5. Penyakit hati, maupun dengan riwayat disfungsi hati karena metabolisme klomifen sitrat dapat memperberat penyakit hati <sup>12,45</sup>.
6. Perdarahan pervaginam <sup>45,46</sup>.

Efek samping pemakaian klomifen sitrat umumnya muncul berhubungan dengan dosis dan lamanya pemberian . Efek samping yang sering muncul adalah *hot flushes* (15-20%) seperti pada menopause, hiperstimulasi ovarium (5-10%), pembesaran ovarium yang reversibel (5%), rasa tidak nyaman di perut atau pelvis, kadang nyeri disertai mual-muntah, dan gangguan penglihatan berupa pandangan kabur. Gejala lain berupa reaksi pada kulit berupa ruam alergi, urtikaria dan alopesia ringan. Pada sistem syaraf pusat gangguan berupa *dizziness*, nyeri kepala, vertigo, insomnia dan depresi. Kadang dapat terjadi tes faal hati yang abnormal <sup>11,12,47</sup>.

Satu studi yang menganalisa data penderita kanker ovarium pada tahun 1989 sampai 1994 menyimpulkan bahwa ternyata pada wanita infertil yang mendapat terapi *fertility drugs* (termasuk klomifen sitrat ) tidak meningkatkan resiko terjadinya kanker ovarium dibanding wanita infertil yang tidak diobati <sup>51</sup>.

Akibat terapi klomifen sitrat dapat terjadi peningkatan resiko persalinan kembar (8-10%). Walaupun ada laporan dapat terjadi kelainan kongenital seperti '*neural tube defeck*' anencephalus, multipel anomali, dan *down syndrome* pada bayi dari ibu yang mendapatkan terapi klomifen sitrat, tetapi bagaimana obat ini dapat menyebabkan defek tersebut masih belum diketahui. Akan tetapi ternyata besarnya kejadian kelainan kongenital tersebut tidak berbeda dengan yang terjadi pada ovulasi spontan (2%) <sup>41,45,52,53</sup>.

#### 2.4.2 Induksi ovulasi dengan Human Menopausal Gonadotropin (hMG)

Human Menopausal Gonadotropin adalah hormon glikoprotein, yang diekstraksi dan diisolasi dari urine wanita pasca menopause (hMG) dan dari urin wanita hamil (hCG). Kedua hormon tersebut bekerja secara langsung terhadap ovarium<sup>36</sup>.

Sebagian besar pasien akan merespon dengan pemberian klomifen sitrat pada dosis 100 mg atau kurang perhari, sebagian kecil memerlukan dosis yang lebih tinggi atau regimen yang lebih lama. Beberapa pasien mengalami kegagalan walaupun klomifen sitrat sudah dikombinasi dengan hCG pada pertengahan siklus. Pasien-pasien tersebut merupakan calon untuk induksi ovulasi dengan hMG<sup>30, 54</sup>. Secara umum terapi dengan gonadotropin dapat diberikan pada tiga kelompok yaitu ; (1) sebagai terapi substitusi, diberikan pada pasien infertil kelompok I kriteria WHO, (2) sebagai terapi stimulasi, diberikan pada kelompok II kriteria WHO, dan (3) superstimulasi (*controlled hyperstimulation*) pada *assisted reproduction program*. Suatu penelitian pada lebih dari 22.000 terapi dengan gonadotropin menunjukkan bahwa terapi ini diterima secara luas untuk menginduksi ovulasi pada wanita infertil karena anovulasi<sup>30,55-58</sup>.

Terapi yang rasional dengan gonadotropin adalah terapi untuk mencapai kadar dan waktu yang sama seperti pada siklus ovulasi yang normal, termasuk didalamnya rekrutmen, seleksi, maturasi folikel, ovulasi dan terbentuknya korpus luteum yang memadai. Tidak semua hal tersebut dapat dicapai. Kadar FSH dan LH serta rasionya selama siklus yang distimulasi dengan gonadotropin cukup berbeda dengan siklus normal. Kadar estrogen dan

progesteron yang terjadipun tidak identik dengan siklus yang normal. Kadar estrogen dan progesteron di cairan folikel lebih rendah, sedangkan kadar inhibin preovulasinya lebih tinggi dibanding pada folikel yang matang pada siklus yang normal. Begitu pula angka kehamilan yang terjadi jauh lebih kecil dibanding pada siklus yang normal. Jadi terapi gonadotropin yang rasional harus disesuaikan dengan tujuan dari penggunaannya, yaitu untuk meningkatkan kemungkinan terjadinya ovulasi, dan kehamilan pada kasus yang sesuai untuk menghindari hiperstimulasi<sup>55,59</sup>.

Prinsip terapi dengan gonadotropin adalah respon ovarium akan ada hanya pada dosis tertentu setelah material yang seperti FSH diberikan. Banyaknya dosis gonadotropin tersebut disebut sebagai dosis harian yang efektif (*effective daily dose*). Pemberian FSH pada kadar dibawah dosis harian yang efektif tidak akan menimbulkan efek yang bisa diukur walupun diberikan terapi yang lebih lama<sup>55</sup>. Setelah pemberian dosis harian yang efektif folikel-folikel akan terangsang untuk mulai tumbuh dan mengalami maturasi, periode tersebut disebut sebagai fase laten. Fase laten dimulai saat pemberian gonadotropin pada dosis harian yang efektif dan berakhir saat munculnya respon ovarium yang terukur seperti peningkatan kadar estrogen dan peningkatan diameter folikel. Selanjutnya disebut fase aktif dan berakhir saat terjadinya ovulasi. Fase laten lamanya 3 hingga 7 hari, sedangkan fase aktif 4-6 hari. Ada tiga tipe cara pemberian gonadotropin yaitu: (1) *Fixed-dose regiment*, (2) *individually adjusted*, dan (3) *combined therapy*<sup>55</sup>.

***Fixed-dose Regimen.*** Pada regimen yang pertama ini sejumlah hMG (atau FSH) diberikan pada hari-hari dalam siklus yang telah ditetapkan, diikuti dengan pemberian hCG pada 1 hari atau lebih setelah pemberian hMG.

***Individually adjusted schemes.*** Pada prosedur *individually adjusted* diberikan sejumlah dosis tambahan gonadotropin sesuai dengan respon pasien dalam siklus yang sama. Pada beberapa kasus yang sensitif dapat terjadi hiperstimulasi, sebaiknya digunakan prosedur yang pertama. Besarnya dosis yang diberikan dan dosis tambahan yang diperlukan masih menjadi bahan diskusi. Biasanya dimulai dengan 2 ampul hMG perhari pada kelompok I, dan 1 ampul pada kelompok II. Besarnya dosis tambahan biasanya satu ampul, dan pemberian hCG dilakukan bila kadar estrogen urin mencapai 75-200  $\mu\text{g}/24$  jam atau kadar estradiol plasma 300-900pg/ml.

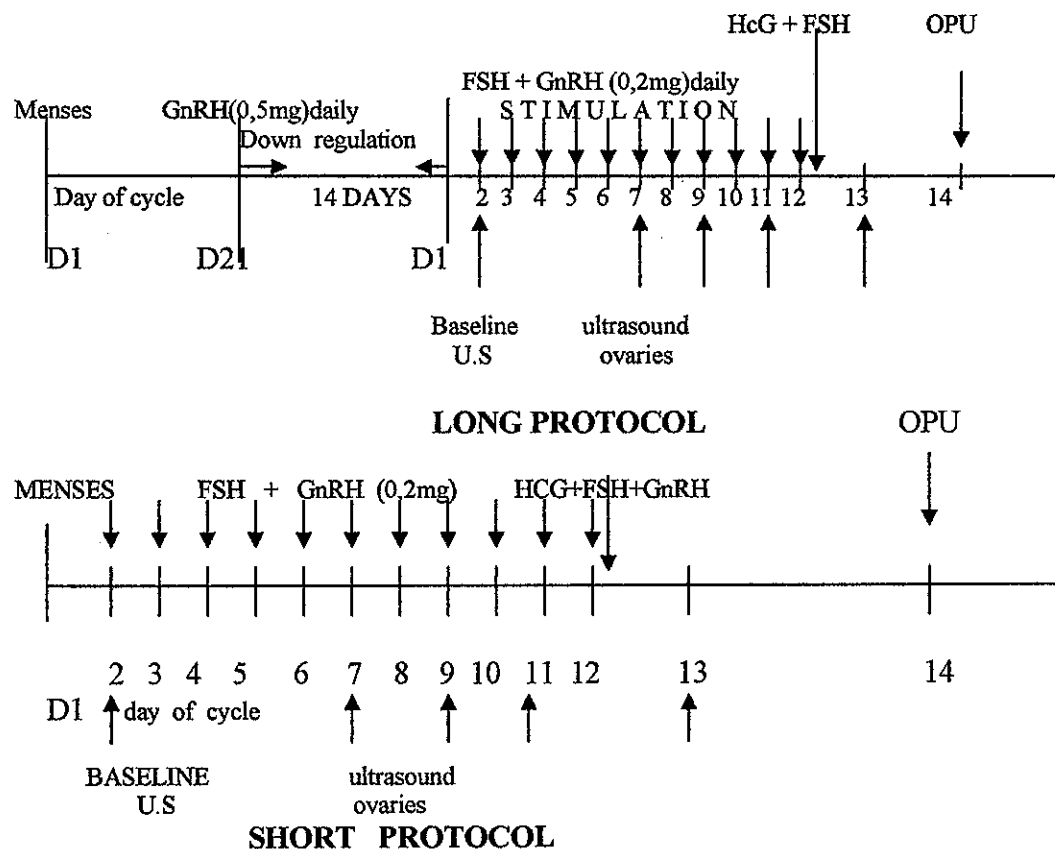
***Combined therapy.*** Pada program fertilisasi invitro digunakan kombinasi klomifen sitrat dan hMG untuk menstimulasi folikel dalam jumlah yang banyak dan siap untuk dilakukan *ovum pickup*. Dinyatakan bahwa prosedur kombinasi tersebut lebih baik dalam maturasi folikel dibandingkan hMG saja. Walaupun dengan prokol yang terbaik sekalipun ternyata pasien yang anovulasi dan pasien yang mengalami superovulasi pada prosedur fertilisasi infitro ada yang tetap tidak ovulasi, yang berovulasi menghasilkan folikel yang tidak bisa dibuahi, juga terjadi implantasi yang kurang baik. Akhir-akhir ini ditemukan hal-hal yang yang mempengaruhi siklus ovarium dan protokol induksi, yaitu efek peningkatan LH yang terjadi pada pertengahan siklus, efek terjadinya peningkatan LH (LH surge) tidak pada waktunya, pengaturan faktor-faktor pertumbuhan pada fisiologi dan



patologi ovarium, peran faktor pertumbuhan dan *binding protein* dalam pengaturan sensitifitas ovarium dan hubungan yang mungkin sehubungan dengan terjadinya ovarium polikistik dan sindroma hiperstimulasi .

Karena efek peningkatan LH pada fase folikuler terjadi reaksi miosis yang prematur pada folikel-folikel, hal ini menyebabkan timbulnya kariotipik yang abnormal, selanjutnya bila terjadi fertilisasi kemungkinan akan terjadi kematian janin dan fetus <sup>9,59,60</sup>. Pemberian GnRH agonis secara nyata akan menghambat lonjakan produksi LH dan akan menormalkan pengaruh hormon-hormon endogen terhadap lingkungannya. Sistim umpan balik hipotalamus-hipofise-ovarium juga akan dihambat, LH surge yang prematur atau abnormal bisa dicegah. Ada 2 protokol induksi ovulasi yang dikenal dalam terapi kombinasi yaitu *short protocol* dan *long protocol* <sup>9,59,61</sup>.

Pada *short protocol*, GnRH analog dan hMG atau FSH diberikan tiap hari mulai pada hari ke 2-4 setelah perdarahan spontan atau perdarahan lucut sampai tercapainya folikel yang matang (gambar 7). Setelah didapatkan folilel yang matang diberikan hCG untuk merangsang terjadinya ovulasi <sup>20</sup>. Di Bagian Obstetri & Ginekologi Universitas Singapura, pasien diberikan GnRH analog 0,2 mg dan 225 iu *recombinan-human* FSH (2 ampul). Setelah pemberian dosis inisial maka selanjutnya diberikan dosis yang disesuaikan dengan respon folikulogenesis. Pada pasien yang tua atau dengan riwayat respon yang jelek penderita diberikan 4 sampai 6 ampul r-h FSH. Tiga puluh enam jam setelah pemberian hCG dilakukan aspirasi folikel dengan bimbingan ultrasonografi transvaginal <sup>13</sup>.



Gambar 7. Short dan Long Protocol  
(Dikutip dari Bongso A. ; 1999.p.21-4.)<sup>13</sup>

Pada *long or intermediate protocol* dimana GnRH agonis diberikan mulai pada pertengahan fase luteal 10-14 hari sebelum pemberian kombinasi GnRH agonis-hMG. Protokol ini lebih disukai karena efek awal dari agonis akan mengurangi pengaruh estrogen-progesteron , juga LH terhadap lingkungannya, akhirnya lingkungan akibat androgen akan ditekan <sup>62</sup>. Dengan protokol ini terjadinya puncak LH endogen prematur sangat jarang (kurang dari 1 %) <sup>59</sup>. Di Bagian Obstetri & Ginekologi Universitas Singapura digunakan long procol sesuai dengan standar WHO (gambar 7). GnRH agonis diberikan mulai pada hari

ke 21 siklus menstruasi dan diteruskan sampai hari dimana diberikan hCG. GnRH agonis biasanya diberikan 0,5 mg/ hari subkutaneus. Kadar estradiol (E2) di cek pada hari ke 14 setelah pemberian gnRH analog yang pertama. Bila kadar E2 dibawah 100 pg/ml dosis GnRH agonis diturunkan sampai 0,2 mg/hari samapai hari pemberian hCG. Saat hipotalamus tersupresi sepenuhnya (biasanya hari ke-14), USG transvaginal dilakukan untuk memperoleh data dasar, dan proses stimulasi folikel dimulai pada hari berikutnya.

Pasien diberi 225 iu r-h FSH setiap hari selama 6 hari. Pada hari keenam dilakukan USG dan pemeriksaan kadar E2 dan terus dilakukan selang hari untuk menilai jumlah folikel dan diameternya pada setiap ovarium untuk memperhitungkan dosis FSH 7 hari berikutnya. Pasien yang memiliki respon yang buruk sebelumnya dan pasien tua ( $\geq 40$  tahun) mendapatkan 4-6 ampul<sup>13,50</sup>. Sedangkan pasien yang kurang dari 32 tahun dapat diberikan 150 iu (2ampul) perhari. Bila sedikitnya didapatkan 2 folikel dengan diameter 17 cm, hCG diberikan 5000 iu subkutan untuk merangsang terjadinya ovulasi. Tiga puluh enam jam kemudian dilakukan aspirasi folikel dengan bimbingan USG transvaginal. Pada studi komperatif telah dibuktikan bahwa keluaran kehamilan jauh lebih baik pada *long protocol* dibanding dengan *short protocol* dimana GnRH dan FSH diberikan bersamaan tanpa proses *down-regulation*<sup>13,35,50</sup>. Tetapi hasil penelitian di Barcelona 1998 mendapatkan bahwa *long protocol* dengan *down regulation* tidak meningkatkan *pregnancy rate* secara umum pada program IVF<sup>63</sup>.

Pada *step-down protocol* (pasien yang kurang respon, pasien tua) r-h FSH diberikan 450 iu pada hari pertama, 300 iu pada hari kedua dan 150 iu pada hari ke 3-6. pemberian selanjutnya tergantung kepada kadar E2 dan gambaran folikel pada USG<sup>13, 37, 63</sup>. Penelitian di Institut Valenciano de Infertilidad Spanyol disimpulkan bahwa dengan *step down protocol* pada pasien *high responders* dapat meningkatkan penerimaan reseptor uterus bila kadar E2 diturunkan selama menjelang periode implantasi<sup>64</sup>.

Mengenai pemilihan obat mana yang lebih baik, pada tahun 1992-1994 dilakukan penelitian, pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa FSH rekombinan lebih unggul dibanding FSH dari urin dimana terjadinya ovulasi 69,5% dibanding 66,7%<sup>65</sup>. Angka keberhasilan induksi ovulasi dengan hormon gonadotropin dilaporkan sebesar 90 %<sup>19</sup>.

Penelitian di Universitas Monash Australia melaporkan bahwa pengambilan folikel dapat dilakukan pada hari ke 11 bila FSH rekombinan diberikan pada hari ke 25 siklus menstruasi yang lalu, pada hari ke 14 bila diberikan pada awal fase folikuler<sup>66</sup>.

#### **2.4.3 Induksi ovulasi dengan Gonadotropin Releasing Hormon**

Pada tahun 1971 Schally dan Guillemin berhasil mengidentifikasi suatu dekapetida yang sekarang dikenal sebagai GnRH yang merangsang pelepasan LH dan FSH dari hipofise. Penelitian-penelitian selanjutnya membuktikan bila GnRH diberikan secara pulsatil dapat digunakan untuk induksi ovulasi<sup>35, 67</sup>.

Pasien-pasien anovulasi yang disebabkan kegagalan hipotalamus dalam melepaskan GnRH, termasuk sindroma Kallman, amenorea hipotalamus karena stres adalah pasien yang membutuhkan GnRH.

GnRH dapat diabsorpsi dengan pemberian secara intravena, subkutan, nasal, dan sublingual. Pada pemberian intra vena diberikan secara bolus dengan dosis 26-100ng/kg. Biasanya dengan dosis 10-20µg, pengawasan terhadap terjadinya hiperstimulasi dan kehamilan ganda sangat dibutuhkan. Bila diberikan subkutan dibutuhkan dosis antara 10-15µg, biasanya dengan 15µg sudah berhasil, akan tetapi penyerapan secara subkutan dipengaruhi berbagai hal sehingga akhirnya akan dihasilkan pertumbuhan folikel yang kurang baik. Pemberian GnRH dengan interval 60 menit direkomendasikan untuk menghasilkan gambaran hormonal seperti pada siklus menstruasi yang normal<sup>9,67</sup>.

Angka kehamilan setelah 12 siklus dengan terapi GnRH adalah 93%, sedangkan angka kehamilan rata-rata persiklus adalah 22,5%<sup>64</sup>. Penulis lain menyebutkan angka keberhasilan ovulasi dengan hormon pelepas gonadotropin adalah 90 %.<sup>19</sup> Efek samping yang biasanya terjadi adalah hiperstimulasi ovarium, plebitis, terjadinya trombus, dan resiko terbentuknya antibodi GnRH.

Penggunaan hMG pada induksi ovulasi kadang menghasilkan maturasi folikel yang kurang baik. Pengetahuan tentang mekanisme desensitisasi hormon gonadotropin juga diikuti dengan pertumbuhan GnRH analog yang bersifat agonis. GnRH agonis digunakan pada protokol yang menggunakan hMG baik untuk menekan sekresi hipotalamus maupun untuk memperbesar sekresi LH dan

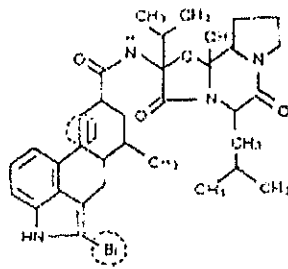
FSH, diikuti penekanan terhadap sekresi gonadotropin. Cara penggunaan GnRH agonis telah dibahas pada pembahasan mengenai induksi ovulasi diatas. Efek samping GnRH agonis jarang muncul, biasanya ringan saja seperti spotting , *dryness* dan semburan panas, urtikaria lokal , dan parastesi <sup>67</sup>.

Pada pemberian gonadotropin secara subkutan efek samping yang timbul antara lain kemerahan, gatal, pembengkakan, nyeri dan luka memar, efek samping lain yang sering timbul pada induksi ovulasi adalah hiperstimulasi. Kadar *vascular endothelial growth factor* dapat digunakan juga untuk memprediksi terjadinya hiperstimulasi ini. Penelitian terhadap penggunaan GnRH agonis dan hMG untuk mengontrol terjadinya hiperstimulasi ovarium mendapatkan bahwa hal tersebut tidak mempengaruhi sistim imunitas<sup>16,68,69</sup>.

#### **2.4.4 Induksi ovulasi dengan bromokriptin**

Hiperprolaktinemia menyebabkan berbagai gangguan ovulasi dari fase luteal yang tidak adekuat, oligo ovulasi sampai anovulasi dan amenorea. Hiperprolaktinemia pada amenorea saja terjadi sekitar 30%, bila amenorea bersamaan dengan galaktorea bersama meningkat menjadi 60-70% <sup>69</sup>.

. Bromokriptin suatu agonis resptor dopamin menjadi obat terpilih untuk mengobati hiperprolaktinemia, termasuk yang disebabkan oleh adenoma hipofise anterior yang mengsekresi prolaktin. Pengobatan dengan bromokriptin juga berguna pada keadaan prolaktin normal atau sedikit meningkat ( normal 2-20ng/ml), karena pada keadaan ini tidak jarang ditemukan galaktorea serta gangguan ovarium.



Gambar 8. Struktur Bromokriptin  
(diambil dari Baziad A, Jacob TZ; 1993.p41-72)<sup>36</sup>

Mekanisme kerja bromokriptin adalah menghambat sintesis dan sekresi prolaktin. Dosis lazim bromokriptin adalah 2,5 mg dua kali sehari, tetapi toleransi terhadap obat ini harus diuji dengan memakai terapi pada 1,25 mg dosis ( $\frac{1}{2}$  tablet) dua kali sehari selama minggu pertama untuk mengurangi efek samping mual dan sinkop<sup>17,69</sup>.

Pengukuran prolaktin serum harus diulangi kira-kira 4 minggu setelah terapi dimulai. Jika konsentrasi prolaktin tetap tinggi, dosis harus ditingkatkan dengan peningkatan 2,5 mg sampai mencapai kadar prolaktin yang normal. Jika kadar prolaktin sudah normal, dosis tersebut dilanjutkan sampai siklus menstruasi kembali. Jika anovulasi masih terjadi walaupun kadar prolaktin sudah normal, kломifen sitrat dapat ditambahkan untuk menginduksi ovulasi. Jika ovulasi sudah terjadi keadekuatan fase luteal harus dinilai. Jika kehamilan terjadi maka bromokriptin harus dihentikan<sup>69</sup>.

#### 2.4.5 *Drilling* ovarium

*Driling* ovarium sebenarnya merupakan salah satu metode induksi ovulasi yang dilakukan pada PCOS. Tindakan ini dilakukan bila terapi dengan klomifen sitrat meskipun dengan dosis yang telah dinaikan gagal, kemudian dicoba dengan gonadotropin baik tunggal maupun kombinasi dengan GnRH agonis tetapi tetap mengalami kegagalan. Dilaporkan angka terjadinya ovulasi setelah *drilling* sebesar 80%-90% (rata-rata 84,2%), dan angka kehamilan mencapai 45%-65% (rata-rata 55,7%)<sup>10</sup>.

### 2.5 PENGAMATAN FOLIKEL

Secara umum pengamatan folikel pada induksi ovulasi adalah untuk menjamin daya guna (*efficacy*) dan keamanan (*safety*) dari terapi. Pengamatan folikel pada induksi ovulasi dilakukan dengan tujuan untuk menilai ukuran folikel, serta menetapkan kapan hCG dapat diberikan dan tentunya untuk memperkirakan saat terjadinya ovulasi. Selain itu pemantauan juga dilakukan untuk mendeteksi efek samping yang mungkin timbul pada induksi ovulasi<sup>12,55</sup>.

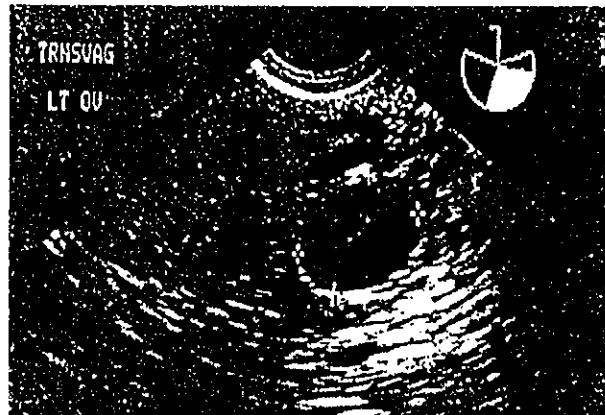
Prinsip dalam memonitor ovulasi adalah daya guna, keamanan, efektif, murah, tidak memaksakan, dan noninvasif. Adapun metode yang dapat digunakan pada siklus normal adalah gejala-gejala seperti *Mittelschmerz*, spotting, *mamae* yang menegang, perubahan lendir serviks, dan perubahan mood, serta gambaran suhu basal. Deteksi yang lebih objektif adalah penentuan kadar LH kadar  $64 \pm 6$  mIU/ml menunjukkan adanya ovulasi, sedangkan estrogen serum pada kadar  $463 \pm 39$  pg/ml. Selain itu juga bisa dilakukan dengan pemeriksaan USG dan *electrical impedance*<sup>49,55</sup>. Pada siklus dengan induksi ovulasi biasanya



monitor dilakukan dengan bantuan USG dan pengukuran kadar estrogen serum atau urin<sup>70,71</sup>.

**Ultrasonografi (USG).** Pada pemeriksaan USG yang diamati adalah pertumbuhan endometrium dan folikel. Gambaran endometrium selama siklus terus mengalami perubahan ketebalan dan ekogenisitas. Pada saat preovulasi pada siklus normal ketebalan endometrium meningkat minimal 6,1 cm yang terjadi 4 hari menjelang LH *surge* dan maksimum pada hari terjadinya LH *surge* yakni 8,7 mm. Pada induksi dengan klomifen sitrat ketebalan endometrium lebih tipis dibanding dengan siklus normal (5 mm), hal ini dikarenakan efek antiestrogenik. Endometrium pada akhir masa proliferasi – beberapa saat setelah LH *surge*- akan menunjukkan tiga gambaran yang khas yakni daerah hipoekoik, gambaran *little posterior acoustic enhancement* dan *triple-line sign*. Pada siklus dengan induksi ovulasi gambaran *triple-line sign* ini akan tampak pada hari setelah pemberian hCG, bila gambaran ini tidak ada pada program IVF berkorelasi dengan terjadinya kegagalan konsepsi pada siklus tersebut. Pada fase luteal hari ke 7 akan tampak gambaran hiperekoik<sup>72</sup>.

Ukuran rata-rata folikel pada siklus spontan saat terjadi LH *surge* adalah 21,6 mm (antara 14-31 mm) kepustakaan lain menyebutkan antara 17-25 mm (gambar 8)<sup>73</sup>, sedangkan pada induksi dengan klomifen sitrat 27 mm (antara 16,5 - 32 mm). Sedangkan induksi ovulasi dengan menggunakan GnRH pulsatil hampir sama dengan siklus spontan.

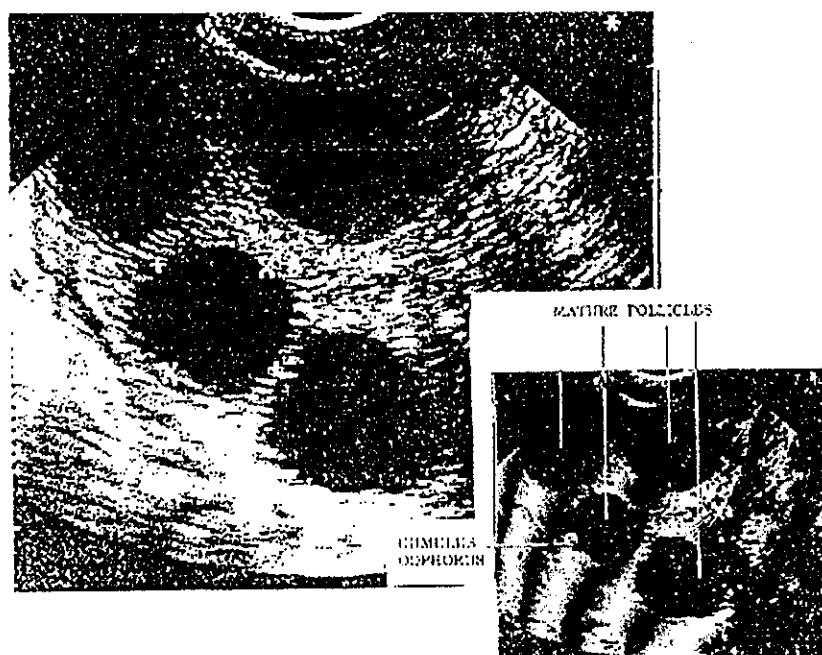


Gambar 9. Folikel Matur pada Siklus Spontan  
(sumber Fleischer AC, Kepple DM; 1992.p.143)<sup>73</sup>

Pada siklus spontan biasanya satu atau kadang dua folikel tumbuh menjadi folikel dominan. Dengan USG transvaginal (*Transvaginal sonography/TVS*) dapat mulai dideteksi saat folikel berukuran antara 3-5 mm. Pada folikel yang matur lebih banyak mengandung cairan di bagian tengahnya, sel-sel granulosa melapisi dinding dalam folikel dan terus bertambah. Oosit yang berukuran kurang dari sepersepuluh milimeter diliputi oleh sel-sel granulosa, kompleks ini menonjol ke dalam dan dikenal sebagai kumulus ooparus. Dengan USG transvaginal kumulus ooparus ini dapat dideteksi pada beberapa folikel yang matur. Menjelang ovulasi kumulus ooparus ini terlepas dari dinding folikel dan melayang-layang di cairan folikel, gambaran ini kadang dapat dilihat dengan USG transvaginal (sangat jarang terlihat)<sup>73</sup>.

Setelah ovulasi dinding folikel menjadi ireguler, dan folikel menjadi kempis (*deflated*). Korpus luteum terbentuk 4-8 hari setelah ovulasi, gambaran yang tampak adalah struktur ekogenik dengan ukuran lebih kurang 15 mm, dindingnya menipis karena proses luteinisasi.

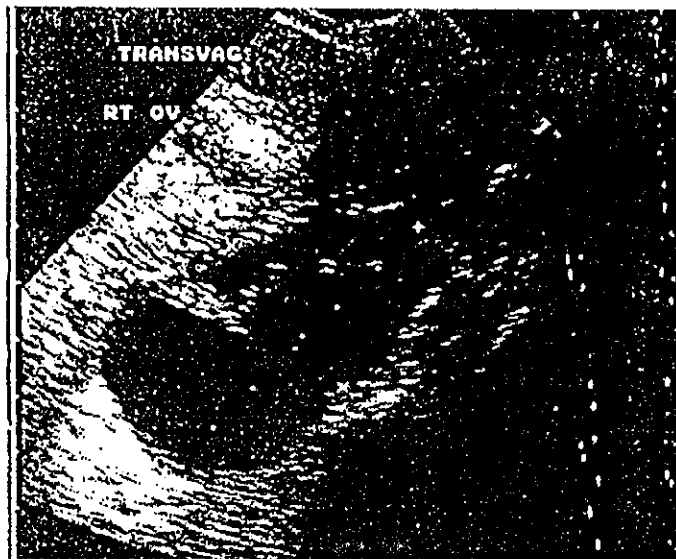
Sejalan dengan perubahan morfologi dan ukuran folikel, dengan USG transvaginal dapat dideteksi adanya cairan intraperitoneal di rongga cul-de-sac. Dalam keadaan normal ditemukan 1-3 ml cairan di rongga tersebut. Bila ovulasi terjadi cairan tersebut dapat mencapai 4-5 ml. Cairan tersebut berasal dari proses ovulasi dan berlokasi di bagian luar posterior cul-de-sac, di daerah loop kolon bagian bawah abdomen dan pelvis, atau di rongga cul-de-sac anterior di bagian atas fundus uteri. Pada pasien dengan induksi ovulasi biasanya USG dilakukan secara selang hari mulai hari ketujuh atau kesembilan. Sedangkan pada program IVF dilakukan lebih dini dan tiap hari untuk memonitor pertumbuhan folikel secara lebih teliti<sup>73</sup>. Pada induksi dengan klomifen sitrat terjadi peningkatan sekresi FSH, hal ini mengakibatkan terjadinya rekrutmen folikel yang banyak. Proses seleksi dan dominasi dapat terjadi bersamaan, multipel dan relatif serentak (Gambar 10).



Gambar 10. Folikel Matur Multipel Pada Induksi dengan Klomifen sitrat (Sumber Fleischer AC, Kepple DM; 1992.p.148)<sup>73</sup>

Pertumbuhan folikel dengan klomifen sitrat dapat berbeda dengan siklus spontan. Secara spesifik setiap folikel terlihat tumbuh dalam waktu yang sangat individual, yang satu dapat lebih cepat atau lebih lambat dari yang lainnya. Folikel yang sudah cukup besar belum tentu matur pada dua hari berikutnya. Lebih jauh hubungan kadar E2 dan ukuran folikel tidak sejalan, dan diameter preovulasi berkisar antara 19-24 mm<sup>73</sup>, kepustakaan lainnya menyebutkan 16-32 mm<sup>72</sup>.

Terapi dengan hMG didapatkan dua gambaran yang berbeda. Pada wanita tanpa estrogen eksogen, aktivitas estrogen, dan ovarium yang tidak aktif akan menghasilkan sedikit folikel yang berukuran besar. Pertumbuhan sejalan dengan sekresi estrogen, dan angka kehamilan dapat ditingkatkan pada kelompok ini. Sedangkan pada kelompok yang ada aktivitas estrogen dan mempunyai folikel-folikel dalam stadium yang berbeda hasilnya sangat berbeda. Stimulasi dengan hMG walaupun dengan dosis yang sangat rendah akan mempercepat rekrutmen banyak folikel dengan pertumbuhan yang berbeda dalam kemampuan memproduksi estrogen. Disamping terjadi peningkatan produksi E2 yang hebat juga terjadi peningkatan resiko hiperstimulasi. Jadi ada ketidaksesuaian antara ukuran folikel dengan kadar E2. karena hM mengandung FSH dan LH maka LH surge spontan sangat jarang terjadi, untuk itu diperlukan hCG untuk menginduksi terjadinya maturasi yang diberikan bila ukuran folikel antara 15-18 mm dan didukung oleh pemeriksaan kadar estradiol ( $\pm 400$  pg/ml/folikel matur).



Gambar 11. Folikel dalam Berbagai Stadium Induksi Dengan hMG pada Pasien dengan Aktivitas Estrogen .  
(Sumber Fleischer AC, Kepple DM; 1992.p.149)<sup>73</sup>

**Kadar Estrogen.** Kadar estrogen dapat ditentukan baik pada urine maupun plasma. Pengukuran kadar estrogen urine dapat digunakan untuk menentukan kapan saat dimulainya pemeriksaan USG (bila kadar estrone-3-glukorid mencapai  $\geq 200$  nmol/24 jam), untuk menentukan kapan kira-kira terjadinya ovulasi. Kadar optimal estrone-3-glukorid adalah 200-750nmol/24 jam saat dipicu oleh hCG. Bila kadarnya antara 500-750 nmol/24 jam kemungkinan terjadinya hiperstimulasi adalah 16%, dan hanya 3 % bila kadarnya kurang dari 500 nmol/24jam. Kadar estradiol plasma 500 pg/ml mengindikasikan bahwa suatu folikel yang besar siap untuk diovulasikan. Bila ukuran folikel-folikel digunakan sebagai parameter dalam menilai pertumbuhan folikel, kadar estradiol yang lebih tinggi dibutuhkan untuk menggambarkan pertumbuhan (500-1000 pg/ml sebagai batas bawah dan 1500-2000pg/ml sebagai batas atas)<sup>72</sup>.

Pada induksi ovulasi dengan klomifen sitrat dikenal *tripel 7 regimen* dalam memantau kadar hormon 17- $\beta$  estradiol dan progesteron. Pada hari ke 7 setelah pemberian klomifen sitrat yang terakhir dilakukan pengukuran kadar hormon 17- $\beta$  estradiol dan progesteron karena diperkirakan dalam 5 sampai 10 hari setelah klomifen sitrat yang terakhir akan terjadi ovulasi. Pemeriksaan selanjutnya dilakukan pada 7 hari sesudahnya ( hari ke 14) disini kemungkinan telah tercapai fase luteal dimana progesteron meningkat. Selanjutnya pada hari ke 21 dilakukan pengukuran kembali. Pada keadaan normal biasanya kadar hormon 17- $\beta$  estradiol berkisar 50 pg/ml dan saat preovulasi dapat meningkat sampai 300 pg/ml <sup>12,74</sup>.

Pemantuan dengan USG pada induksi dengan klomifen biasanya dilakukan pada 6-7 hari setelah pemberian klomifen yang terakhir untuk menilai pertumbuhan folikel, dan menentukan waktu pemberian hCG untuk merangsang terjadinya ovulasi <sup>18</sup>. Penelitian tahun 1991-1994 ternyata disimpulkan lebih murah dan efektif menggunakan LH kit untuk menentukan saat penyuntikan hCG pada induksi ovulasi dengan klomifen sitrat <sup>75</sup>.

## **2.6 INSEMINASI BUATAN**

P.C. Steptoe dan R.G. Edwards berhasil mengumumkan kelahiran bayi tabung pertama di dunia pada tahun 1978, sejak saat itu terapi infertilitas melalui prosedur fertilisasi in vitro (IVF) dan tandur alih embrio (TAE) telah banyak menarik perhatian <sup>4</sup>. Di Indonesia bayi tabung pertama lahir di Jakarta pada tahun 1988, sedangkan di Semarang pada tahun 2001.

Keberhasilan IVF diikuti perkembangan yang pesat pada proses reproduksi dengan bantuan teknologi *assisted reproductive technology* (ART) seperti inseminasi intra uterin dengan semen yang telah 'dicuci', donasi embrio, gamet intra-fallopian transfer (GIFT), zigot intra-fallopian transfer (ZIFT), *intraplasmic sperm injection* (ICSI) dan lain-lain<sup>4,6,7,21</sup>. Laporan *American society for Reproductive Medicine/ Society for Assisted Reproductive Technology Registry* tahun 1999 yang dipublikasikan pada tahun 2002 melaporkan terjadinya peningkatan terapi dengan ART sebesar 7,5% dibanding tahun sebelumnya, dimana didapatkan 370 program yang melibatkan 88.077 siklus. Juga dilaporkan terjadinya peningkatan persalinan dari program IVF<sup>5</sup>.

**Inseminasi Intra Uterus.** Inseminasi intra uterus merupakan suatu teknik reproduksi dibantu dengan cara memasukan sperma yang telah dipreparasikan secara khusus langsung ke dalam kavum uteri dengan menggunakan alat-alat pada saat periovulasi<sup>69</sup>.

Indikasi inseminasi dari faktor suami pada prosedur yang menggunakan sperma segar adalah adanya ejakulasi retrograd, impotensi atau disfungsi ejakulasi, hipospadia, hipospermia, visikositas sperma sangat tinggi atau tidak likuifaksi, parameter sperma subnormal, didapatkan antibodi antisperma, dan infertilitas tak terjelaskan. Indikasi pada prosedur yang menggunakan sperma beku adalah suami tidak bisa hadir, kesulitan mengeluarkan sperma dengan masturbasi, sedang menjalani pengobatan yang mempengaruhi produksi sperma, dan parameter sperma buruk. Sedangkan indikasi dari pihak istri adalah vaginismus, problem faktor serviks, disfungsi ovulasi, alergi terhadap plasma

semen, endometriosis minimal, infertilitas takterjelaskan dan hasil uji pasca senggama buruk.

Di klinik fertilitas Morula Jakarta ada beberapa syarat yang harus dipenuhi, syarat umum meliputi pasangan suami-isteri yang sah, usia kurang dari 45 tahun, sudah menerima penjelasan tentang prosedur, biaya, kemungkinan gagal, dan kemungkinan komplikasi kehamilan. Syarat medis antara lain tidak ada kontraindikasi untuk hamil, siklus haid ovulasi atau dapat ovulasi sebagai respon terhadap pemicu ovulasi, kedua tuba harus paten berdasarkan HSG atau laparoskopi dalam 2 tahun terakhir, isteri tidak boleh merokok, bebas dari infeksi hepatitis B dan C, sifilis dan HIV, sperma motil  $5 \times 10^6$ / ejakulat atau minimal  $2 \times 10^6$ / ejakulat setelah dilakukan preparasi. Jumlah sperma yang normal harus lebih dari 10 % berdasarkan 2 kali pemeriksaan dengan selang waktu 3 minggu, serta tidak adanya antibodi antisperma pada pemeriksaan dengan uji *immunobead* atau *mixed antiglobulin reaction* (MAR)<sup>1,8</sup>.

Seleksi pasien juga merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam inseminasi intra uterus. Anamnesis mengenai riwayat perkawinan, riwayat kehamilan, dan siklus haid harus di dapatkan.

Pemeriksaan dasar ginekologi, USG dan HSG, serta pemeriksaan hormonal (FSH, LH, PRL, dan E2) hanya dilakukan atas indikasi, terutama untuk menilai cadangan ovarium (*ovarian reserve*). Setelah didapatkan data dasar dilakukan induksi ovulasi, preparasi sperma, dan semen harus sudah diterima dalam waktu 2 jam sebelum dilakukan inseminasi intra uterin. Pada fase luteal



diberikan hCG pada hari ke 4 dan ke 7, jika perlu diperiksa kadar progesteron. Pada hari ke 16 pasca inseminasi dilakukan uji kehamilan.

Berdasarkan penelitian pada infertilitas yang tidak menjelaskan *pregnancy rate* yang bisa dicapai bila inseminasi intra uterin dikombinasi dengan induksi ovulasi dengan klomefen sitrat adalah 8,3%, dengan hMG 7,7%<sup>14</sup>.

**Fertilisasi invitro (IVF).** Pada wanita usia reproduksi setiap bulan terjadi ovulasi, dimana sebuah oosit dilepaskan ke tuba fallopii. Setelah koitus jutaan sperma dikeluarkan ke vagina, tetapi hanya beberapa ratus yang mampu bergerak melalui uterus menuju ke tuba fallopii. Fertilisasi terjadi saat sperma menembus oosit dan menghasilkan embrio. Embrio tersebut akan berada di tuba fallopii selama 4-5 hari dan mengalami pembelahan sel, kemudian mengalami implantasi pada uterus dan tumbuh menjadi fetus.

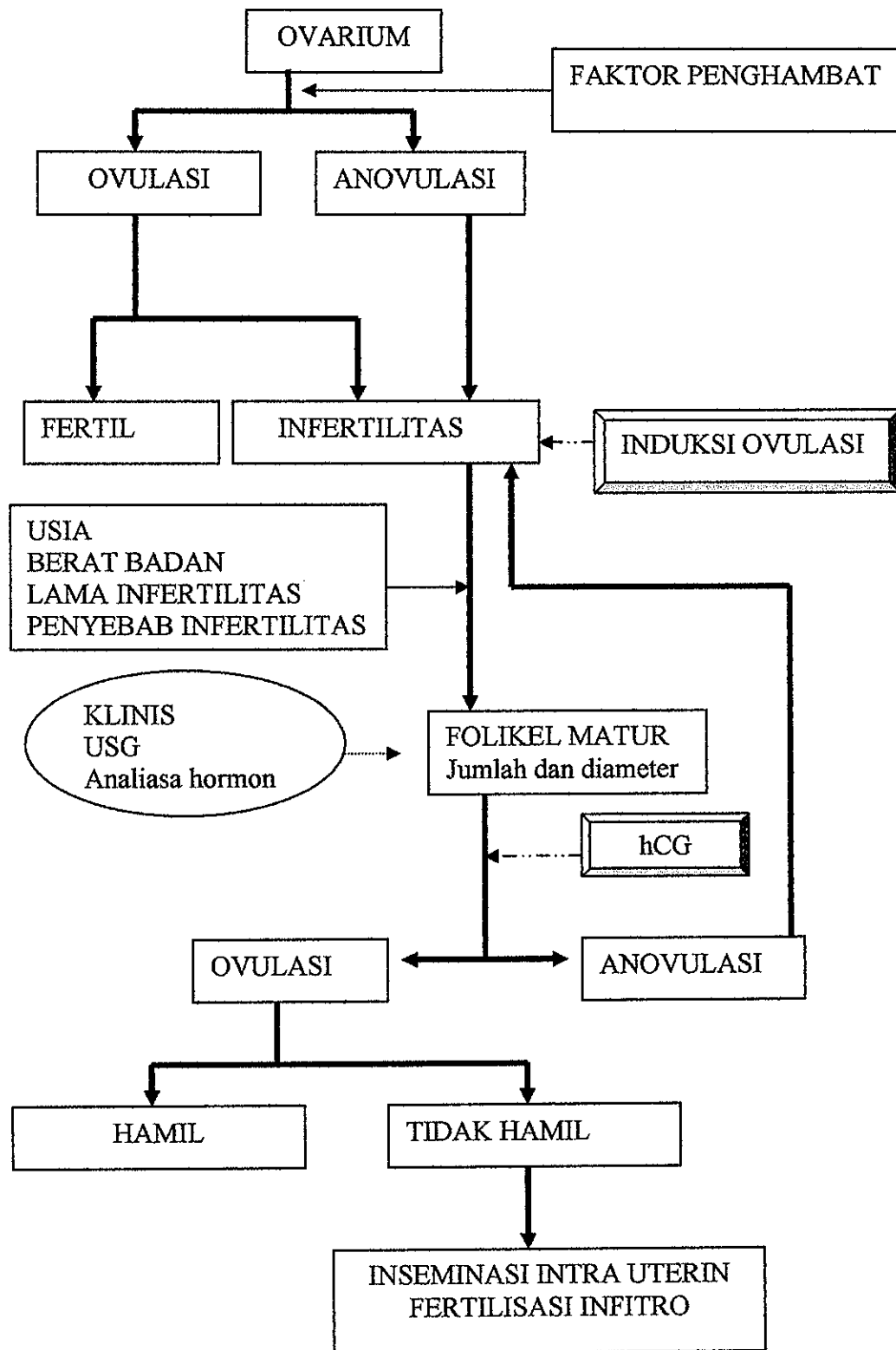
Pada IVF proses yang terjadi pada tuba dilampaui. Beberapa oosit yang diambil dari ovarium sebelum ovulasi dipasangkan dengan sperma suami (atau donor) pada medium pertumbuhan selama 3-4 hari sehingga menjadi embrio. Embrio tersebut kemudian dipindahkan ke uterus.

Infertilitas yang disebabkan karena obstruksi tuba fallopii, infertilitas yang tidak menjelaskan, adanya faktor imunologik, dan oligosperma (5-20 juta/ml) dan motilitas >30 %, dan kegagalan inseminasi artifisial dengan semen suami (AIH) merupakan indikasi untuk mendapatkan bantuan dengan IVF<sup>4,6</sup>. Fertilisasi Invitro dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu : induksi ovulasi, pengambilan oosit, pengumpulan dan preparasi sperma, fertilisasi invitro, kultur embrio, dan penanaman kembali embrio ke uterus.

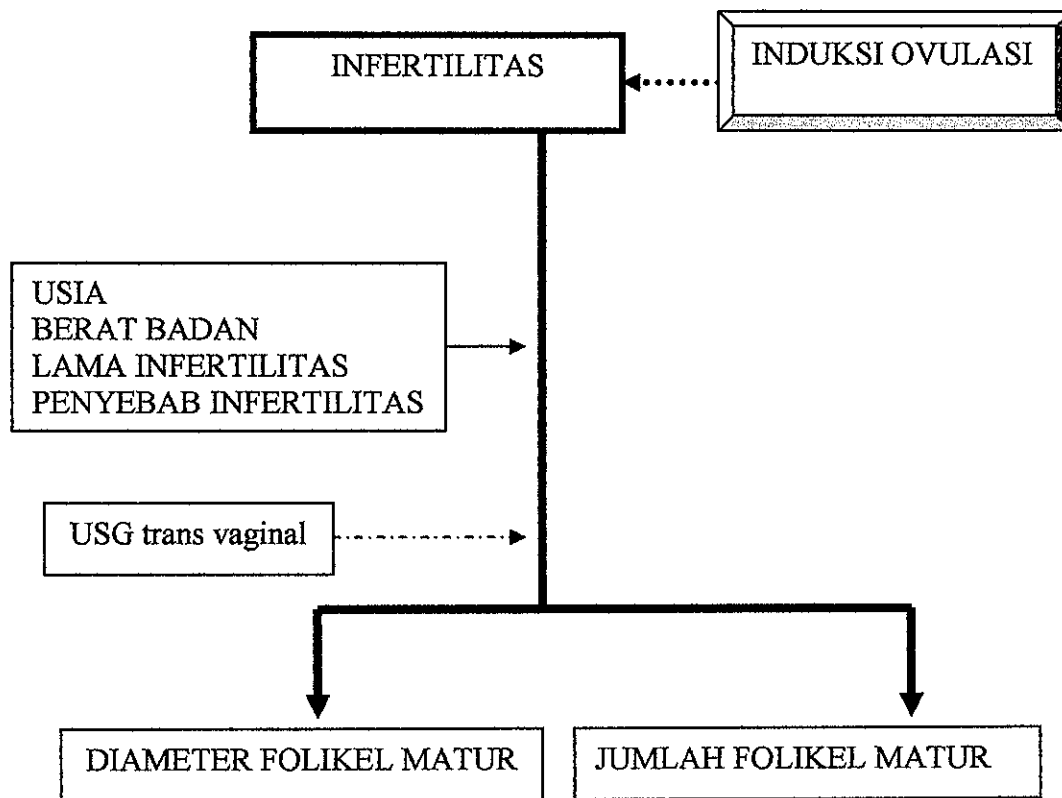
Mengingat reproduksi manusia mempunyai resiko terhadap genetik, maka biasanya konseling genetika selalu diterapkan<sup>75, 76</sup>.

Keberhasilan program ART sangat tergantung kepada jenis infertilitas dan penyebabnya,, metode induksi dan inseminasi yang digunakan , dan juga usia penderita<sup>77</sup>. Pada penderita yang berusia diatas 40 tahun kegagalan antara lain dapat disebabkan oleh keadaan endometrium yang tidak sesuai dengan fase yang ada<sup>78</sup>.

## 2.7 KERANGKA TEORI



## 2.8 Kerangka Konsep



### **BAB 3.**

#### **HIPOTESIS**

- Induksi ovulasi dengan klomifen sitrat akan menghasilkan persentase siklus dengan folikel matur yang lebih banyak diantara jenis-jenis induksi klomifen sitrat, klomifen sitrat dan FSH, long protocol , dan short protocol.
- Rerata jumlah folikel matur persiklus dan pada induksi preparat kombinasi (klomifen sitrat dan FSH, long protocol , dan short protocol) lebih banyak daripada dengan preparat tunggal klomifen sitrat.
- Rerata diameter folikel matur induksi dengan klomifen sitrat lebih besar dibanding preparat kombinasi (long protocol , dan short protocol)

UPT-PUSTAK-UNDIP

## **BAB 4.**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan Penelitian**

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Observational Single cohort non random sampling retrospektif*.

#### **4.2 Tempat Penelitian**

Lokasi penelitian adalah di Poliklinik Infertilitas – Program Bayi Tabung FK. UNDIP- RS. Dr. Kariadi – RS. Telogorejo Semarang.

#### **4.3 Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan pada bulan Juni- Desember 2003 dengan meneliti catatan medis pasien yang berobat karena infertilitas pada Januari 2000- Desember 2003.

#### **4.4 Subjek Penelitian**

Subjek penelitian adalah semua pasien yang berobat karena infertilitas di Poliklinik Infertilitas – Program Bayi Tabung FK. UNDIP- RS. Dr. Kariadi – RS. Telogorejo Semarang pada Januari 2000- Desember 2003. Kломifen sitrat yang digunakan antara lain serophen, profertil, clomid, dan profula. Dosis kломifen sitrat yang diberikan adalah 50-100 mg diberikan satu hari sekali. FSH yang digunakan antara lain puregon, gonaf, pergonal dan metrodin, diberikan hari keenam sampai hari kesembilan siklus haid dengan dosis 75 iu perhari diatur sesuai dengan pertumbuhan folikel, dan GnRH agonis yang digunakan adalah bucerelin, long protocol dan short protocol diberikan sesuai dengan protap WHO.

#### 4.5 Besar Sampel

Pasien yang berobat karena infertilitasnya dan menjalani induksi ovulasi di Poliklinik Infertilitas – Program Bayi Tabung FK. UNDIP- RS. Dr. Kariadi – RS. Telogorejo Semarang pada Januari 2000- Desember 2003 dijadikan sampel.

Apabila penelitian ini secara komparatif maka besar sampel yang dibutuhkan untuk kekuatan statistik yang memadai dengan kemaknaan  $\alpha = 0,05$  dan power ( $1-\beta = 0.90$ ) yakni 10,51 dari perbedaan keberhasilan induksi ovulasi oleh kломifen sitrat (P1) 70 %, long protokol (P2) 90% dan short protokol 90 % dalam pustaka sebelumnya<sup>19</sup> sehingga besar sampel yang dibutuhkan dengan rumus ,

$$n = \frac{P1(100-P1) + P2 (100-P2 \times f(\alpha . \beta))}{(P1-P2)^2}$$

n = besar sampel

P1= keberhasilan induksi ovulasi dengan kломifen sitrat

P2= keberhasilan induksi ovulasi dengan long protokol

$f(\alpha . \beta)$  = 10,51

adalah 78,8 jadi besar sampel yang dibutuhkan adalah 79. Jadi masing – masing kelompok membutuhkan 79 siklus..

#### 4.6 Metode Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan tidak secara acak, yakni dengan meneliti catatan medis semua pasien yang berobat karena infertilitasnya dan menjalani induksi ovulasi di Poliklinik Infertilitas – Program Bayi Tabung FK. UNDIP- RS. Dr. Kariadi – RS. Telogorejo Semarang yang ada pada Januari 2000- Desember 2003. Pemberian terapi berdasarkan kesepakatan antara dokter dan pasien. Data yang diambil adalah usia isteri, lama infertilitas, berat badan isteri, penyebab infertilitas (diagnosis), jenis induksi ovulasi, jumlah siklus induksi ovulasi, serta

jumlah dan diameter folikel yang matur. Bila data yang dibutuhkan tidak lengkap maka dicari dengan cara menghubungi / mengisi kuisioner data pada pasien.

#### 4.7 Variabel Penelitian

1. Variabel bebas adalah jumlah dan diameter folikel matur.
2. Variabel tergantung adalah jenis induksi ovulasi.
3. Variabel pengganggu adalah usia isteri, berat badan isteri, lama infertilitas, dan penyebab infertilitas.

Variabel	Satuan	Cara ukur	Skala pengukuran
Variabel bebas:			
jumlah folikel	buah	Dihitung dengan USG	interval
diameter folikel	mm	Diukur dengan USG	interval
variabel tergantung			
jenis induksi ovulasi	-	-	nominal
variabel pengganggu			
umur	tahun	Dihitung	interval
berat badan	kg	Ditimbang	interval
lama infertilitas	tahun	Dihitung	interval
penyebab infertilitas	-	-	nominal

#### 4.8 Analisis Data

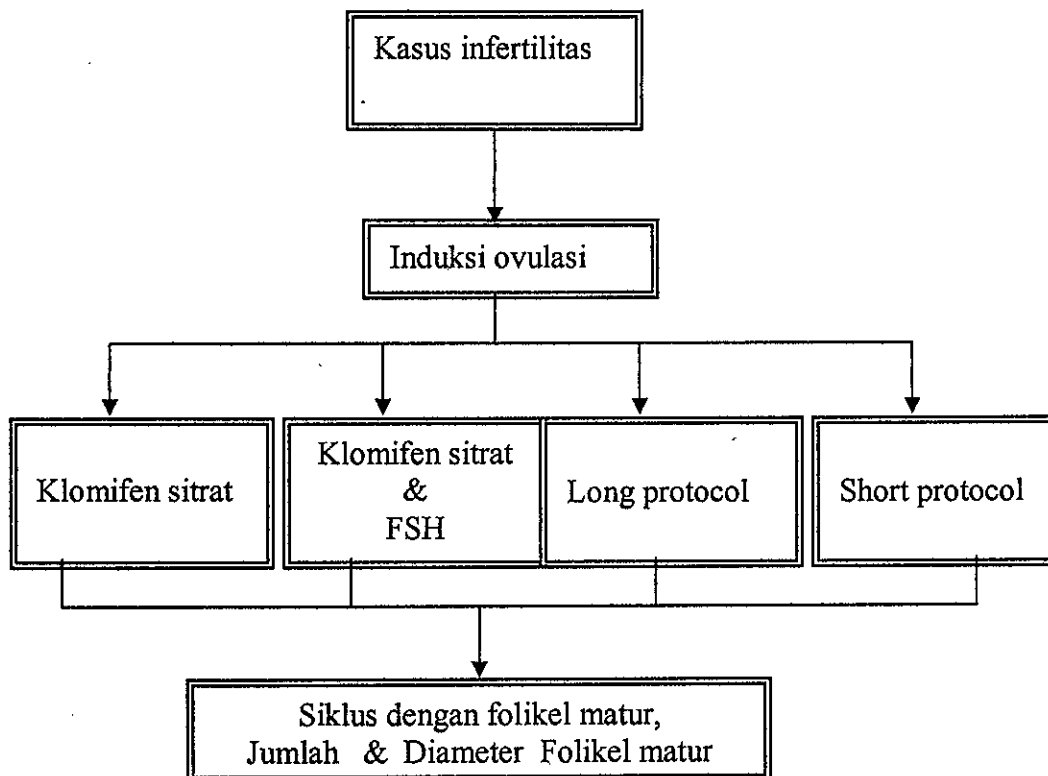
Analisis data menggunakan program *SPSS for window 10.0*. Untuk mengetahui perbedaan distribusi dari dua variabel yang bersifat interval digunakan *uji Chi square* atau *anova test*. Untuk menguji perbedaan reraja jumlah folikel persiklus dan rerata diameter folikel matur digunakan *t test* atau *Mann-Whitney test*. Perbedaan dianggap bermakna bila  $p < 0,05$ . Pengukuran diameter folikel dan tebal endometrium dilakukan oleh lebih dari satu orang dengan menggunakan tranducer vaginal pesawat ultrasonografi capasse II Thosiba tahun 2000. Diameter folikel dihitung berdasar rerata dari yang didapatkan pada rekam medis penderita. Pada penelitian ini tidak dilakukan uji Kappa.



#### 4.9 Proses Penelitian

Proses penelitian dilakukan dengan meneliti catatan medis yang ada di poliklinik Infertilitas – Program Bayi Tabung FK. UNDIP- RS. Dr. Kariadi – RS. Telogorejo Semarang pada Januari 2000- Desember 2003. Data mengenai penderita diambil sesuai dengan variabel yang diperlukan.

#### 4.10 Alur Penelitian



#### 4.11 Definisi Operasional

1. Diameter folikel diukur dengan satuan milimeter (mm). Folikel matur adalah bila pada preovulasi didapatkan folikel dengan diameter  $\geq 17$  mm.
2. Jumlah folikel yang baik bila didapatkan 1-6 folikel matur dengan menggunakan USG transvaginal.
3. Umur ibu dibedakan menjadi dua yakni  $\leq 35$  tahun dan  $> 35$  tahun, berdasarkan usia reproduksi sehat.
4. Indeks Massa Tubuh (IMT)<sup>79</sup> adalah berat badan ( kilogram) dibagi tinggi badan (meter) pangkat dua. Bila  $IMT < 18 \text{ kg/m}^2$  disebut kurus,  $18-25 \text{ kg/m}^2$  normal,  $> 25-30 \text{ kg/m}^2$  gemuk, obesitas  $> 30 \text{ kg/m}^2$ .
5. Jenis induksi ovulasi terdiri dari induksi ovulasi dengan klomifen sitrat, kombinasi dengan FSH, *long protocol* dan *short protocol*.
6. Lama infertilitas dihitung dalam tahun sesuai dengan kriteria WHO.
7. Penyebab infertilitas dibedakan menjadi infertilitas karena endometriosis, ketidak ramahan lendir servik, infertilitas tak ter jelaskan dll.

#### 4.2 Etika Penelitian

1. Penelitian ini adalah penelitian retrospektif, sehingga tidak membahayakan jiwa pasien.
2. Identitas pasien dijaga kerahasiaannya.

## **BAB 5.**

### **HASIL PENELITIAN**

Dari bulan Januari 2000- Desember 2003 didapatkan 249 siklus menstruasi dengan induksi ovulasi di Klinik Infertilitas dan Bayi Tabung FK UNDIP -RS. Dr Kariadi-RS Telogo Rejo Semarang. Didapatkan 109 siklus yang diinduksi dengan Klomifen sitrat, 68 siklus diinduksi dengan klomifen sitrat dan FSH, 15 siklus dengan *long protocol*, dan 13 siklus dengan *short protocol*. Sedangkan 44 siklus tidak dapat dievaluasi karena data yang tidak lengkap, sehingga pada penelitian ini tidak dilakukan komparatif, tetapi terbatas pada deskriptif dimana sebagian dicoba melakukan analisis statistik. Karakteristik subjek yang dilakukan induksi ovulasi tercantum pada tabel 2.

#### **5.1 Umur**

Rerata umur pada masing-masing kelompok induksi mempunyai perbedaan yang bermakna ( $p = 0,02$ ). Kelompok C (kelompok yang diinduksi dengan *long protocol*) adalah kelompok dengan rerata (simpang baku/SB) umur tertua yaitu 35,67 (4,80) tahun, diikuti berturut-turut kelompok B (induksi dengan klomifen dan FSH) 32,85(4,8) tahun, kelompok D (induksi dengan *short protocol*) 32,53(4,72) tahun, dan kelompok A (induksi dengan klomifen sitrat) 31,88(47) tahun.

Persentase subyek dengan umur  $\leq 35$  tahun dan  $> 35$  tahun pada keempat kelompok induksi berbeda bermakna ( $p = 0,03$ ). Subyek dengan umur  $\leq 35$  tahun terbanyak ditemukan pada kelompok A yakni 87 (79,8%), diikuti berturut-turut

kelompok D 10(76,9%), kelompok B 46(67,6%) sedang pada kelompok C 7 (46,7%). Subyek dengan umur > 35 tahun terbanyak pada kelompok C yakni 8 (53,3%), diikuti berturut-turut kelompok B 22 (32,4%), D 3 (23,1%) dan A 22 (20,2%). Persentase Subyek dengan umur  $\leq$  35 tahun lebih banyak daripada > 35 tahun pada keempat kelompok induksi.

## 5.2 Berat badan

Rerata berat badan keempat kelompok induksi mempunyai perbedaan yang bermakna ( $p=0,001$ ). Rerata berat badan terbesar adalah kelompok C yakni 58,20(8,13)kg diikuti berturut-turut kelompok D 58 ( 5,42)kg , kelompok A 53,54 ( 5,24)kg , kelompok B 53,32(5,07)kg .

## 5.3 Habitus

Rerata indeks massa tubuh (IMT) pada keempat kelompok induksi mempunyai perbedaan yang bermakna ( $p=0,001$ ). Kelompok C mempunyai rerata (SB) terbesar yakni 24,12(3,10)kg/m<sup>2</sup>, diikuti berturut-turut kelompok D 22,24(2,3) kg/m<sup>2</sup>, A 22,03(2,0) kg/m<sup>2</sup>, dan B 21,82(2,06) kg/m<sup>2</sup>.

Persentase subyek dengan habitus kurus, normal, dan gemuk pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p = 0,30$ ). Habitus normal, terbanyak pada kelompok B yakni 54 (79,4%), diikuti berturut-turut kelompok A 83 (76,2%), D 8 (61,5%) dan C 6 (40%). Habitus kurus terbanyak pada kelompok B 13 (19,1%) diikuti berturut-turut kelompok A 19 (17,4%), C 2 (13,3%), dan D 1 (7,7%). Habitus gemuk terbanyak pada kelompok C yakni 7 (46,7%) diikuti berturut-turut kelompok

D 4 (30,8%), A 7 (6,4%), dan B yaitu 1 (1,5%). Persentase habitus normal cenderung lebih banyak dibanding kurus dan gemuk pada keempat kelompok induksi.

**Tabel 2. Karakteristik subyek induksi ovulasi**

	Jenis induksi ovulasi				<i>p</i>
	Klomifen Sitrat (A)	Klomifen sitrat+ FSH* (B)	Long protocol† (C)	Short protocol† (D)	
1. Jumlah siklus	109	68	15	13	
2. Umur					
Rerata (SB) tahun	31,88(4,7)	32,85 (4,8)	35,67(4,6)	32,53(4,723)	0,02 <sup>1</sup>
≤ 35 tahun n (%)	87 (79,8)	46 (67,6)	7 (46,7)	10 (76,9)	0,03 <sup>1</sup>
> 35 tahun n (%)	22 (20,2)	22 (32,4)	8 (53,3)	3 (23,1)	
3. Berat badan					
Rerata (SB) kg	53,54(5,24)	53,32 (5,07)	58,2( 8,18)	58 ( 5,42)	0,001 <sup>1</sup>
4. Habitus					
IMT kg/m <sup>2</sup> Rerata (SB)	22,03(2,0)	21,82,(2,06)	24,12(3,10)	22,24(2,3)	0,01 <sup>1</sup>
Kurus n (%)	19(17,4)	13(19,1)	2(13,3)	1(7,7)	0,30 <sup>1</sup>
Normal n (%)	83(76,2)	54(79,4)	6(40)	8(61,5)	
Gemuk n (%)	7(6,4)	1(1,5)	7(46,7)	4(30,8)	
5. Infertilitas					
Jenis –Primer n (%)	89 (81,7)	58 (85,3)	15 (100)	12 (92,3)	0,71 <sup>1</sup>
–Sekunder n(%)	20 (18,3)	10 (14,7)	-	1 (7,7)	
Lama rerata (SB) thn					
– Primer	5,17 (2,93)	5,18 (2,78)	5,47 ( 3,36)	4,25 ( 2,22)	0,57 <sup>1</sup>
– Sekunder	6,48 (5,06)	6,55( 4,78)	-	2 (0,00)	
Penyebab n (%)					
a. Takter jelaskan	-	-	3 (20)	1 (7,7)	0,01 <sup>1</sup>
b. suspek endometriosis	8 (7,3)	2 (2,9)	2 (13,3)	2 (15,4)	
c. faktor tuba	10 (9,2)	3 (4,4)	1 (6,7)	2 (15,4)	
d. faktorsperma	3 (2,8)	5 (7,4)	2 (13,3)	1 (7,7)	
e. riw.infeksi	7(8,3)	5 (7,4)	5 (33,3)	5 (38,5)	
f. tidak ada data	79(72,5)	53 (77,9)	5 (33,3)	3 (23,1)	
6. Saat minum klomifensitrat					
- hari ke 3 n (%)	40 (36,7)	41 (60,3)	-	-	0,02 <sup>2</sup>
- hari ke 5 n (%)	69 (63,3)	27 (39,7)	-	-	

1: Anova test 2: chi square

SB= simpang baku

\* inseminasi intra uterin †IVF

#### **5.4 Infertilitas**

Persentase subyek dengan jenis infertilitas primer dan sekunder pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p = 0,07$ ). Persentase infertilitas primer terbanyak pada kelompok C yakni 15 (100%), diikuti berturut-turut kelompok D 12 (92,3%), B 58 (85,3%) dan C 89 (81,7%). Persentase infertilitas sekunder terbesar pada kelompok A yakni 20 (18,3%) diikuti berturut-turut kelompok B 10 (14,7%) dan D 1 (7,7%) pada kelompok C tidak ditemukan infertilitas sekunder. Persentase infertilitas primer cenderung lebih banyak dibanding infertilitas sekunder pada keempat kelompok induksi.

Rerata lama infertilitas subyek dengan infertilitas primer dan sekunder berbeda tidak bermakna ( $p=0,57$ ). Kelompok dengan infertilitas primer terlama adalah kelompok C yakni 5,47(3,36) tahun, diikuti berturut-turut kelompok B 5,18(2,78) tahun, A 5,17(2,93) tahun dan D 4,25(2,22) tahun. Infertilitas sekunder terlama pada kelompok B yakni 6,55(4,78) tahun diikuti berturut-turut kelompok A 6,48(5,06) tahun, dan D 2(0,0) tahun. Rerata lama infertilitas pada infertilitas sekunder cenderung lebih besar dari infertilitas primer kecuali pada kelompok D.

#### **5.5 Penyebab Infertilitas**

Penyebab infertilitas tidak didapatkan pada semua kasus, sebagian besar catatan medis tidak ada diagnosis penyebab infertilitas. Persentase penyebab infertilitas pada keempat kelompok induksi berbeda bermakna ( $p=0,01$ ). Riwayat infeksi terbanyak pada kelompok D 5 (38,5%), diikuti berturut-turut C 5 (33,3%), A 7 (8,3%) dan B 5 (7,4%). Dugaan endometriosis terbanyak ditemukan pada kelompok D yakni 2

(15,4%) diikuti berturut-turut kelompok C 2 (13,3%), A, 8 (7,3%), dan B 2 (2,29%). Faktor tuba terbanyak pada kelompok D yakni 2 (15,4%) diikuti berturut-turut kelompok A 10 (9,2%), C 1 (6,7%), dan B 3 (4,4%). Faktor sperma terbanyak pada kelompok C 2 (13,3%), diikuti berturut-turut kelompok D 1 (7,7%), B 5 (7,4%) dan A 7 (8,3%). Penyebab infertilitas terbanyak adalah riwayat infeksi pada keempat kelompok induksi.

#### **5.6 Saat minum klomifen sitrat**

Persentase saat minum klomifen sitrat pada kelompok A dan B adalah berbeda bermakna ( $p=0,002$ ). Kelompok A terbanyak 69 (63,3%) meminum obat pada hari ke-5 siklus menstruasi, sedang kelompok B 27 (39,7%). Sebaliknya yang minum pada hari ke-3 terbanyak pada kelompok B 41 (60,3%) dan kelompok A 40 (36,7%).

#### **5.7 Siklus yang menghasilkan Folikel matur**

Persentase siklus dengan folikel matur pada keempat kelompok induksi berbeda bermakna ( $p=0,04$ ). Persentase siklus yang paling banyak dengan folikel matur adalah kelompok A 93 (85,3%) diikuti berturut-turut kelompok B 54 (54,79%), D 8 (61,5%) dan C 9 (60%). Siklus tanpa folikel matur terbanyak pada kelompok C 6 (40%) diikuti berturut-turut kelompok D 5 (38%), B 14 (20,6%) dan A 16 (14,7%) lihat tabel 3. Persentase siklus dengan folikel matur lebih besar dibanding siklus tanpa folikel matur pada keempat kelompok induksi.

### 5.8 Jumlah folikel matur persiklus

Rerata folikel matur persiklus pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,40$ ). Kelompok yang menghasilkan jumlah folikel matur persiklus terbanyak adalah kelompok D yakni 2,75 (1,75), diikuti berturut-turut kelompok C 2,11 (1,16), A 1,90(1,11), dan B 1,70(0,92). Rerata folikel matur persiklus cenderung lebih banyak pada kelompok D dibanding kelompok A, B, dan C. Rentang folikel matur persiklus kelompok A 0- 6 folikel, kelompok B 0- 6 folikel, kelompok C 0-3 folikel, dan kelompok D 0-4 folikel

Tabel 3. Gambaran folikel pada keempat jenis induksi ovulasi di Poliklinik Infertilitas FK.UNDIP- RS.Kariadi-RS.Telogo Rejo Semarang tahun 2001-2003

	Jenis induksi ovulasi				$P^1$
	Klomifen Sitrat (A) (n=109)	Klomifen Sitrat+ FSH (B) (n=68)	Long protocol (C) (n=15)	Short Protocol (D) (n=13)	
<b>1. Siklus</b>					
Dengan folikel matur n (%)	93(85,3)	54 (79,4)	9 (60)	8 (61,5)	0,04
Tanpa folikel matur n (%)	16(14,7)	14 (20,6)	6 (40)	5 (38,5)	
<b>2. Jumlah Folikel persiklus</b>					
Rerata (SB)	1,9 0(1,11)	1,7 0(0,92)	2,11(0,60)	2,75(1,39)	0,4
Rentang	0-6	0-6	0-3	0-4	
<b>3. Diameter folikel matur</b>					
Rerata (SB) mm	19,04(2,20)	18,36(2,09)	19,04(1,3)	17,79(0,6)	>0,3
Rentang (mm)	17-29	17-28	17-20	17-19	

SB=simpang baku

<sup>1</sup> Anova test

### 5.9 Diameter folikel matur

Rerata diameter folikel matur pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,32$ ). Rerata diameter terbesar didapatkan pada kelompok A yakni 19,04 (2,20)mm, diikuti berturut-turut kelompok C 19,04(1,3)mm, B18,36 (2,09) mm



dan D 17,79 (0,6)mm. Rerata diameter folikel matur pada keempat kelompok induksi adalah sama. Rentang diameter folikel matur pada kelompok A didapatkan 0-29 mm, kelompok B 0-28 mm, kelompok C 0-20 mm dan kelompok D 0-19 mm.

#### **5.10 Tebal Endometrium dan Estrogen**

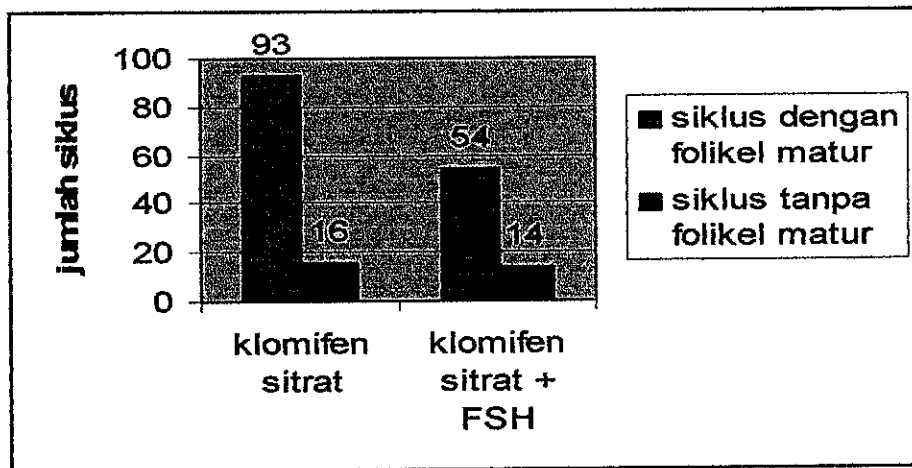
Tebal endometrium pada subyek dalam penelitian ini tidak diukur semuanya hanya ditemukan pada 7 siklus pada kelompok A, 46 siklus kelompok B, 6 siklus kelompok C dan 8 siklus pada kelompok D. Rerata tebal endometrium keempat kelompok adalah berbeda tidak bermakna ( $p=0,78$ ). Tebal endometrium rerata(SB) terbesar kelompok D yakni 10,49 (1,21)mm, diikuti berturut-turut kelompok C 9,62(1,14)mm, A 9,55 (1,09)mm, dan B 8,92 (059)mm, jadi rerata tebal endometrium keempat kelompok adalah sama.

Kadar Estrogen rerata pada kelompok B, C dan D berbeda tidak bermakna ( $p = 0,34$ ). Rerata (SB) kadar estrogen kelompok tertinggi yaitu pada kelompok D yakni 2652(26,05)pikogram diikuti berturut-turut kelompok C 1794 (18,18)pikogram, dan B 1271 (5,07)pikogram. Rerata kadar estrogen kelompok D cenderung lebih tinggi dibanding kelompok C dan B.

### 5.11 Siklus dengan klomifen sitrat dibanding siklus dengan induksi lainnya

Persentase siklus dengan folikel matur keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,21$ ). Siklus dengan folikel matur pada kelompok A adalah 93 (85,3%) kelompok B 54 (79,4%) ( $OR = 0,66$  CI 95% 0,30-1,465). Kelompok A cenderung mempunyai persentase siklus dengan folikel matur lebih besar dibanding kelompok B (lihat gambar 12).

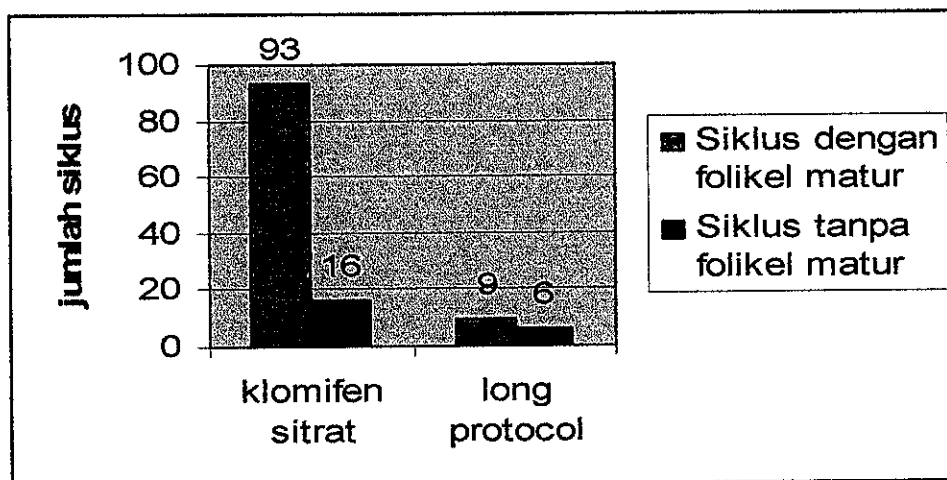
Rerata jumlah folikel matur persiklus pada kelompok A dan B berbeda tidak bermakna ( $p= 0,40$ ). Rerata (SB) jumlah folikel matur persiklus kelompok A 1,90 (1,11) dan kelompok B 1,70(0,92) . Rerata jumlah folikel matur persiklus pada kelompok A dan B adalah sama.



Gambar 12. Siklus yang diinduksi klomifen sitrat dibanding klomifen sitrat dan FSH

Rerata diameter folikel matur kelompok A dan B berbeda tidak bermakna ( $p = 0,06$ ). Rerata (SB) diameter folikel matur kelompok A 19,04(2,20) kelompok B 18,36 (2,09) jadi rerata diameter folikel matur kelompok A dan B sama.

Perbandingan pengaruh induksi ovulasi dengan klomifen sitrat (kelompok A) dengan *long protocol* (kelompok C) dapat dilihat pada gambar 13. Persentase siklus dengan folikel matur kelompok A dan C berbeda bermakna ( $p = 0,03$ ). Siklus dengan folikel matur pada kelompok A adalah 93 (85,3) dan kelompok C 9 (60%) (OR 0,26 CI 95% 0,081-0,824), jadi persentase siklus dengan folikel matur kelompok A lebih besar dari pada kelompok C.

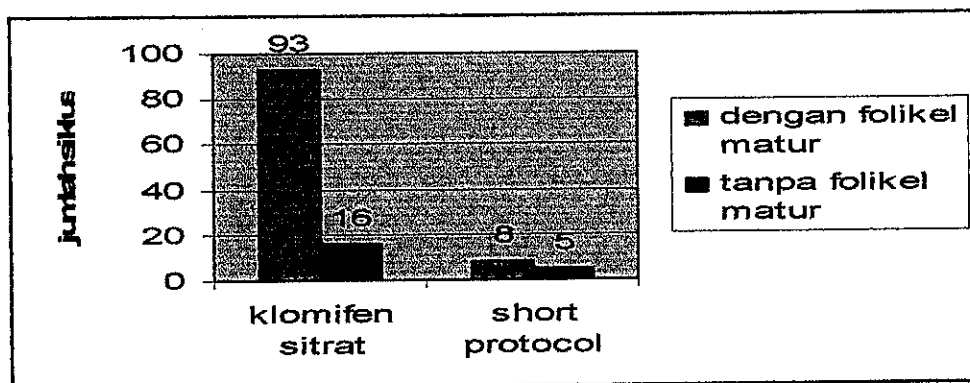


Gambar 13. Siklus yang diinduksi klomifen sitrat dibanding *long protocol*

Rerata jumlah folikel matur persiklus kelompok A dan C berbeda tidak bermakna ( $p = 0,17$ ). Rerata (SB) folikel matur persiklus kelompok C 2,11 (0,60) kelompok A 1,90 (1,11). Rerata folikel matur persiklus kelompok C cenderung lebih besar dari kelompok A.

Rerata diameter folikel matur kelompok A dan C berbeda tidak bermakna ( $p=0,20$ ). Rerata (SB) diameter folikel matur kelompok A 19,04(2,20)mm, dan kelompok C 18,09 (0,61)mm. Rerata diameter folikel matur kelompok A dan C adalah sama.

Siklus yang diinduksi dengan klomifen sitrat (kelompok A) dibanding siklus yang diinduksi *short protocol* (kelompok D) terlihat pada gambar 14. Persentase siklus dengan folikel matur kelompok A dan D berbeda tidak bermakna ( $p= 0,05$ ). Siklus dengan folikel matur kelompok A 93 (85,3%) dan kelompok D 8 (61,5%) siklus(OR 0,28 CI 95% 0,080-0,948). Persentase siklus dengan folikel matur kelompok A cenderung lebih besar dibanding kelompok D.



Gambar 14. Siklus yang diinduksi klomifen sitrat dibanding *short protocol*

Rerata jumlah folikel matur persiklus kelompok D dan A berbeda tidak bermakna ( $p= 0,05$ ) Rerata (SB) folikel matur persiklus kelompok D 2,75(1,39) dan A 1,90(1,11). Rerata folikel matur persiklus kelompok D cenderung lebih besar dibanding kelompok A

Rerata diameter folikel matur kelompok A dan D berbeda tidak bermakna ( $p=0,11$ ). Rerata (SB) diameter folikel matur kelompok A 19,04(2,20)mm dan kelompok D 17,78(0,62)mm. Rerata diameter folikel matur kelompok A cenderung lebih besar dibanding kelompok D.

#### **5.12 Hasil induksi ovulasi berdasarkan karakteristik subjek**

**Umur**, persentase siklus dengan folikel matur subyek dengan umur  $\leq 35$  thn dan  $> 35$  tahun pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,78$ ). Subjek dengan umur  $\leq 35$  kelompok A menghasilkan folikel matur terbanyak 76 (87%) diikuti berturut-turut kelompok B 38 (80,9%), kelompok C 5 (71,4%) dan kelompok D 7 (70%). Pada subjek dengan umur  $> 35$  tahun terbanyak pada kelompok A 17 (77,3%), diikuti berturut-turut kelompok B 16 (76,2%), C 4 (50%) dan D 1 (33,3%). Persentase siklus dengan folikel matur subyek dengan umur  $\leq 35$  thn cenderung lebih besar dibanding umur  $> 35$  tahun (tabel 4).

Jumlah rerata folikel matur persiklus subyek dengan umur  $\leq 35$  thn dan  $> 35$  berbeda tidak bermakna ( $p=0,78$ ). Pada umur  $\leq 35$  thn terbanyak pada kelompok D yakni 2,57(1,4) diikuti berturut-turut kelompok C 2,2(0,84), A 1,91(1,17) dan B 1,68(0,96). Pada umur  $> 35$  tahun terbanyak pada kelompok D dan C yakni 2 folikel diikuti berturut-turut kelompok A 1,88(0,86) folikel dan B 1,75(0,86) folikel. Jumlah rerata folikel matur persiklus pada umur  $\leq 35$  thn dan  $> 35$  adalah sama.

TABEL 4. Umur subyek dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi.

	Jenis	Umur		p*
		≤35 thn (n=151)	>35 (n=54)	
<b>1. Siklus</b>				0,78
a. Dengan folikel matur n (%)	A	76 (87,4)	17 (77,3)	
	B	38 (80,9)	16 (76,2)	
	C	5 (71,4)	4 (50,0)	
	D	7 (70,0)	1(33,3)	
b. Tanpa folikel matur n (%)	A	11(12,6)	5(22,7)	
	B	9(19,1)	5(23,8)	
	C	2(28,6)	4(50,0)	
	D	3(30)	2(66,7)	
<b>2 . Diameter folikel matur rerata (SD)</b>	A	19,12(2,3)	18,73(1,8 )	0,95
	B	18,39(2,4 )	18,28(1,3 )	
	C	18,92(0,6 )	18,30(0,7 )	
	D	17,79(0,7 )	17,75(0,0 )	
<b>3. Jumlah folikel matur/siklus Rerata (SD)</b>	A	1,91(1,17)	1,88(0,86)	0,78
	B	1,68(0,96)	1,75(0,86)	
	C	2,2(0,84)	2	
	D	2,57(1,4)	2	

† A= Kломifen sitrat B= Kломifen sitrat + FSH C= Long protocol D= Short protocol

\*Anova test

Rerata diameter folikel matur subyek dengan umur ≤35 tahun dan > 35 tahun pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p= 0,95$ ). Pada umur ≤ 35 thn terbesar pada kelompok A 19,12(2,3)mm diikuti berturut-turut kelompok B 18,39(2,4)mm, C 18,92(0,6)mm, dan D 17,79(0,7)mm. Pada umur < 35 tahun terbesar pada kelompok A 18,73(1,8)mm, diikuti berturut-turut kelompok C 18,30 (0,7)mm, B 18,28 (1,3) dan D 17,75 mm. Rerata diameter folikel matur pada umur ≤35 thn dan umur > 35 tahun adalah sama.

Berat badan, persentase siklus dengan folikel matur subyek dengan kelompok berat badan < 40 kg , 40-50kg, 50-60 kg dan >60kg pada keempat

kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,99$ ) (tabel 5). Pada kelompok A dan B semua siklus dengan berat badan  $< 40$  kg menghasilkan folikel matur, subyek dengan berat badan 40-50Kg terbanyak kelompok A yakni 25 (89,3%) diikuti berturut-turut kelompok B 10 ( 58,9%), dan C 2 (50%). Subyek dengan berat badan 50-60 Kg terbanyak pada kelompok B yakni 38 (86,36%), diikuti berturut-turut kelompok A 50 (81,1%), D 4 (57,14%), dan C 1 (50%). Pada subjek dengan berat badan  $> 60$  kg kelompok A terbanyak menghasilkan folikel matur yakni 17 (89,47)% diikuti berturut-turut kelompok B 4 (80%), D 4 (80%) dan C 6 (66,67%) . Persentase siklus dengan folikel matur pada kelompok berat badan  $< 40$  kg cenderung lebih besar dibanding kelompok lainnya.

Rerata folikel matur persiklus subyek dengan berat badan  $< 40$  kg , 40-50kg, 50-60 kg dan  $>60$ kg pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,21$ ). Subyek dengan berat badan  $> 60$  kg rerata (SB) jumlah folikel matur persiklus terbanyak pada kelompok D yakni 3,25 (1,5)folikel diikuti berturut-turut kelompok C 2,33 (0,52), A 2,10 (1,20) dan B 1,75 (0,52). Subyek dengan berat badan 50-60 kg terbanyak pada kelompok D yakni 2,25 (1,3) diikuti berturut-turut kelompok C 2 (0,0), A 1,92 (1,1) dan B 1,74 (0,8). Subyek dengan berat badan 40-50 kg terbanyak pada kelompok B yakni 1,6 (0,84) folikel diikuti berturut-turut kelompok A 1,6 (0,71) dan C 1,5 (0,71). Subyek dengan berat badan  $< 40$  kg terbanyak pada kelompok A 6 folikel, sedang kelompok B 1,5 (0,71) folikel. Rerata folikel matur persiklus subjek dengan berat badan  $> 60$  kg cenderung lebih besar dibanding kelompok lainnya.

Tabel 5 . Kelompok Berat badan dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi

	Jenis induksi <sup>†</sup>	Berat badan (kg)				p*
		< 40 (n=3)	40-50 (n=50)	50-60 (n=114)	> 60 (n=38)	
<b>1. Siklus</b>						0,99
a. Dengan folikel matur	A	1 (100)	25 (89,3)	50 (81,19)	17(89,47)	
folikel matur n (%)	B	2 (100)	10 (58,9)	38 (86,36)	4 (80,00)	
	C	-	2 (50,0)	1 (50,00)	6 (66,66)	
	D	-	-	4 (57,14)	4 (80,00)	
b. Tanpa folikel matur n (%)	A	-	3 (10,7)	11 (18,81)	2 (10,53)	
	B	-	7 (41,1)	6 (13,64)	1 (20,00)	
	C	-	2 (50,0)	1 (50,00)	3 (33,34)	
	D	-	1 (100)	3 (42,86)	1 (20,00)	
<b>2. Diameter folikel matur rerata(SB)</b>	A	19,60(0,0)	19,32(2,1)	18,85(2,3)	19,17(2,3)	0,86
	B	19,75(4,6)	18,02(1,2)	18,47(2,3)	17,45(0,6)	
	C	-	17,25(0,4)	19(0,0)	18,22(0,3)	
	D	-	-	17,67(0,9)	17,91(0,2)	
<b>3. Jumlah folikel matur Rerata (SB)</b>	A	6,00 (0,0)	1,6 (0,71)	1,92 (1,1)	2,10(1,20)	0,21
	B	1,5 (0,71)	1,6 (0,84)	1,74 (0,8)	1,75 (0,96)	
	C	-	1,5 (0,71)	2(0,0)	2,33 (0,52)	
	D	-	-	2,25(1,3)	3,25 (1,50)	

<sup>†</sup> A= Kломifen sitrat B= Kломifen sitrat + FSH C= Long protocol D= Short protocol

\*Anova test

Rerata diameter folikel matur subyek dengan berat badan < 40 kg , 40-50 kg, 50-60 kg dan >60 kg pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,86$ ). Pada golongan berat badan < 40 kg diameter terbesar pada kelompok B yakni 19,75 (4,6) mm diikuti kelompok B 19,60 mm. Pada golongan 40-50 kg terbesar pada kelompok A 19,32 (2,1)mm diikuti berturut-turut kelompok B 18,02 (1,2)mm dan C 17,25 (0,4)mm,dan pada golongan > 60 kg terbesar pada kelompok A yakni 19,17 (2,3)mm diikuti berturut-turut kelompok C 18,22(0,3)mm, D 17,91 (0,2) mm dan B 17,45(0,6) mm. Rerata diameter folikel matur subjek berdasarkan penggolongan berat badan pada keempat kelompok induksi adalah sama.



**Habitus,** persentase siklus dengan folikel matur subyek dengan habitus kurus, normal dan gemuk pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,67$ ) (tabel 6). Pada habitus normal persentase siklus dengan folikel matur terbanyak adalah kelompok B yakni 46(85 %), diikuti berturut-turut kelompok A 69 (83,13%), C 4 (66,67%) dan D 4 (50%). Persentase siklus dengan folikel matur pada habitus kurus terbanyak pada kelompok D 1 (100%) diikuti berturut-turut kelompok A (89,47%), B 8 (61,54%) dan C 1 (50%). Pada habitus gemuk terbanyak pada kelompok A 7 (100%) , diikuti berturut-turut kelompok D 3 (75%) dan C 4 (57,1%). Persentase siklus dengan folikel matur pada habitus kurus, normal dan gemuk pada keempat kelompok induksi adalah sama.

Rerata jumlah folikel matur persiklus subyek dengan habitus kurus, normal dan gemuk pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,67$ ) . Pada golongan dengan habitus gemuk jumlah rerata (SB) folikel matur persiklus terbanyak pada kelompok A yakni 3,67 (1,5) folikel, diikuti berturut-turut kelompok C 2,25 (0,50) dan A 2,00 (1,53). Pada golongan habitus normal terbanyak pada pada kelompok C 2,25 (5,0) diikuti berturut-turut kelompok A 1,88 (1,04), D 1,75(0,5) dan B 1,70 (094). Pada habitus kurus terbanyak pada kelompok D yakni 4 diikuti berturut-turut kelompok A 1,94 (1,3), kelompok B 1,75 (0,8) dan C 1 folikel. Rerata jumlah folikel matur persiklus pada ketiga habitus adalah sama.

Tabel 6. Habitus dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi

	Jenis induksi <sup>†</sup>	Habitus			p*
		Kurus (n=35)	Normal (n=151)	Gemuk (n=19)	
<b>1. Siklus</b>					0,67
a. Dengan folikel matur n (%)	A	17(89,47)	69(83,13)	7(100)	
	B	8(61,54)	46(85,19)	-	
	C	1(50)	4(66,67)	4(57,1)	
	D	1(100)	4(50)	3(75)	
b. Tanpa folikel matur n (%)	A	2(10,53)	14(16,87)	-	
	B	5(38,46)	8(14,81)	1(100)	
	C	1(50)	2(33,33)	3(42,9)	
	D	-	4(50)	1(25)	
<b>2. Diameter folikel</b>	A	19,53(1,7)	19,84(2,2)	19,84(2,8)	0,09
<b>Matur rerata (SB)mm</b>	B	18,26(2,3)	18,38(2,1)	-	
	C	17(0,0)	18,30(0,6)	18,15(0,4)	
	D	17,17(0,0)	17,88(2,1)	17,88(0,2)	
<b>3. Jumlah folikel matur /siklus</b>	A	1,94(1,3)	1,88(1,04)	2,00(1,53)	0,67
<b>Rerata (SB)</b>	B	1,75(0,8)	1,70(0,94)	-	
	C	1	2,25(0,50)	2,25(0,50)	
	D	3	1,75(0,50)	3,67(1,53)	

<sup>†</sup> A= Kломifen sitrat B= Kломifen sitrat + FSH C= Long protocol D= Short protocol

\*Anova test

Rerata diameter folikel matur subyek dengan habitus normal, kurus dan gemuk berbeda tidak bermakna ( $p=0,67$ ). Rerata (SB) diameter folikel matur pada habitus kurus terbesar pada kelompok A yakni 19,53 (1,7)mm, diikuti berturut-turut kelompok B 18,26 (2,3), D 17,17 mm, dan C 17 mm. Pada habitus normal terbesar pada kelompok A yakni 19,84 (2,2) diikuti berturut-turut kelompok B 18,38 (2,1) mm, C 18,30 (0,6)mm dan D 17,88 (2,1)mm, pada habitus gemuk terbesar pada kelompok A yakni 19,84 (2,4)mm diikuti berturut-turut kelompok C 18,5 (0,4)mm, dan D 17,88 (0,2) mm. Rerata diameter folikel matur subjek dengan habitus normal, kurus dan gemuk adalah sama.

**Jenis infertilitas**, persentase siklus dengan folikel matur subyek dengan infertilitas primer dan sekunder pada keempat kelompok induksi ovulasi berbeda tidak bermakna ( $p=0,94$ ). Pada infertilitas primer kelompok A 77 (86%) menghasilkan folikel matur terbanyak diikuti berturut-turut kelompok B 46 (79,31%), C 9 (60%), dan D 7 (58,34%). Pada infertilitas sekunder terbanyak kelompok A 16 (80%) diikuti berturut-turut kelompok B 8 (80%) dan D 1 (50%). Persentase siklus dengan folikel matur pada infertilitas primer cenderung lebih besar dibanding pada infertilitas sekunder (tabel 7).

Rerata jumlah folikel matur persiklus subyek dengan infertilitas primer dan sekunder pada keempat jenis induksi ovulasi berbeda tidak bermakna ( $p=0,94$ ). Rerata (SB) jumlah folikel matur persiklus terbesar pada infertilitas primer didapatkan pada kelompok D yakni 3 (1,29) folikel diikuti berturut-turut kelompok C 2,11 (0,6), A 2,83 (1,33) dan B 2,63 (0,85). Sedangkan pada infertilitas sekunder terbanyak pada kelompok A yakni 2,25 (1,00) diikuti berturut-turut kelompok B 2,13 (1,25) dan D 1 folikel. Rerata jumlah folikel matur persiklus pada infertilitas primer cenderung lebih besar dibanding infertilitas sekunder.

Rerata diameter folikel matur subyek dengan infertilitas primer dan sekunder berbeda tidak bermakna ( $p=0,72$ ). Rerata diameter (SB) folikel matur pada infertilitas primer terbesar pada kelompok A yakni 19,12 (2,3)mm diikuti berturut-turut kelompok B 18,43 (2,20)mm, C 18,09 (0,6)mm dan D 17,61 (0,4)mm, pada infertilitas sekunder terbesar kelompok A 18,67 (1,6)mm, diikuti berturut-turut

kelompok B 17,95 (1,1) mm, dan D 17 mm, jadi rerata diameter folikel matur pada infertilitas primer dan sekunder adalah sama.

TABEL 7. Jenis infertilitas dan gambaran folikel pada keempat induksi ovulasi

		Jenis induksi <sup>†</sup>	Jenis Infertilitas		p*
			Primer (n=173)	Sekunder (n=32)	
<b>1. Siklus menstruasi</b>					
a. Dengan folikel matur n (%)	A		77(86,52)	16(80)	0,94
	B		48(82,75)	8(80)	
	C		9(60)		
	D		7(58,34)	1(50)	
b. Tanpa folikel matur n (%)	A		12(13,48)	4(20)	
	B		10(17,25)	2(20)	
	C		6(40)	-	
	D		5(41,66)	1(50)	
<b>2. Diameter folikel matur rerata (SB)</b>					
	A		19,12(2,3)	18,67(1,6)	0,72
	B		18,43(2,2)	17,95(1,1)	
	C		18,09(0,6)	-	
	D		17,61(0,41)	17(0,0)	
<b>3. Jumlah folikel matur/siklus Rerata (SB)</b>					
	A		2,83 (1,33)	2,25 (1,00)	0,94
	B		2,63 (0,85)	2,13 (1,25)	
	C		2,11 (0,60)	-	
	D		3 (1,29)	1	

<sup>†</sup> A= Kломifen sitrat B= Kломifen sitrat + FSH C= Long protocol D= Short protocol

\*Anova test

**Lama infertilitas,** persentase siklus dengan folikel matur subyek dengan lama infertilitas 5-10 tahun, 2-4 tahun dan >10 tahun pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p=0,79$ ). Pada infertilitas 2- 4 tahun terbanyak pada kelompok A yakni 47 (90,38%) diikuti berturut-turut kelompok B 27 (77,14%), C 5 (62,5%), dan D 4 (50%). Pada infertilitas 5-10 tahun terbanyak pada kelompok A 42 (84%), diikuti berturut-turut kelompok B 23 (82,14%) , D 4 (80%) dan C 4

(66,7%), dan pada infertilitas >10 tahun terbanyak pada kelompok A 4 (66,7%) diikuti kelompok B 4(26,7%). Sedang pada kelompok C 1 (100%) siklus gagal mencapai folikel matur. Persentase siklus dengan folikel matur subjek dengan lama infertilitas 2-4 tahun cenderung lebih besar dibanding dua golongan lainnya (tabel 8).

Rerata jumlah folikel matur persiklus subyek dengan lama infertilitas 2-4 tahun , 5-10 tahun dan >10 tahun pada keempat kelompok induksi berbeda tidak bermakna ( $p= 0,79$ ). Rerata (SB) jumlah folikel terbanyak pada kelompok D yakni 2,75 (1,5) folikel diikuti berturut-turut kelompok C 2,20(0,45), A 1,87 (1,1) dan B 1,56 (0,85). Pada infertilitas 5-10 tahun terbanyak pada kelompok C yakni 2 (0,82) diikuti berturut-turut kelompok B 1,91 (1,04), A 1,81 (1,02) dan D 1,75 (0,5), sedang pada infertilitas > 10 tahun terbanyak pada kelompok A yakni 2,17(2,14) folikel diikuti kelompok B 1,5 (0,58) folikel, tidak didapatkan siklus dengan infertilitas > 10 tahun pada kelompok C dan D. Rerata jumlah folikel matur persiklus pada lama infertilitas 2-4 tahun , 5-10 tahun dan >10 tahun adalah sama.

Rerata diameter folikel matur subyek dengan lama infertilitas 2-4 tahun, 5-10 tahun dan >10 tahun berbeda tidak bermakna ( $p=0,84$ ). Subyek dengan lama infertilitas 2-4 tahun rerata diameter (SB) folikel matur terbesar adalah kelompok A yakni 18,76 (2,4)mm diikuti berturut-turut kelompok B 18,42 (2,5) mm, C 18,11 (0,9) mm dan D 17,73 (0,9)mm, sedang pada infertilitas 5-10 tahun terbesar pada kelompok A 19,5 (2,0)mm diikuti berturut-turut kelompok B 18,33 (1,8)mm, C 18,06 (0,9)mm dan D 17,85 (0,6)mm. Rerata diameter folikel matur subjek dengan infertilitas 2-4 tahun, 5-10 tahun dan >10 tahun adalah sama.

Tabel 8. Lama infertilitas dan gambaran folikel pada keempat induksi ovulasi

		Jenis induksi <sup>†</sup>	Lama infertilitas (thn)			p*
			2-4 (n=94)	5-10 (n=89)	> 10 (n=22)	
<b>1.Siklus menstruasi</b>						0,79
a. Dengan folikel matur n (%)	A		37(90,38)	42(84)	4(66,7)	
	B		27(77,14)	23(82,14)	4(26,7)	
	C		5(62,5)	4(66,7)	-	
	D		4(50)	4(80)	-	
b. Tanpa folikel matur n (%)	A		6(9,62)	8(16)	2(33,3)	
	B		8(22,86)	5(17,86)	11(73,3)	
	C		3(37,5)	2(33,3)	1(100)	
	D		4(50)	1(20)	-	
<b>2. Diameter folikel matur rerata (SB)mm</b>						0,84
	A		18,76(2,4)	19,5(2,0)	18,13(1,1)	
	B		18,42(2,5)	18,33(1,8)	18,13(0,7)	
	C		18,11(0,9)	18,06(0,9)	-	
	D		17,73(0,9)	17,85(0,6)	-	
<b>3. Jumlah folikel matur/siklus Rerata (SB)</b>						0,79
	A		1,87(1,10)	1,81(1,02)	2,17(2,14)	
	B		1,95(0,85)	1,91(1,04)	1,50(0,58)	
	C		2,20(0,45)	2,00(0,82)	-	
	D		2,75(1,50)	1,75(0,50)	-	

<sup>†</sup> A= Kломifen sitrat B= Kломifen sitrat + FSH C= Long protocol D= Short protocol

\*Anova test

**Jadwal minum kломifen sitrat**, persentase siklus dengan folikel matur pada subyek yang minum kломifen sitrat hari ketiga dan hari kelima berbeda tidak bermakna ( $p=0,27$ ). Pada kelompok A yang minum kломifen sitrat hari ketiga 36 (90%) menghasilkan folikel matur sedang kelompok B 32 (78,05%), kelompok A yang minum obat hari kelima 57( 82,61%0), dan kelompok B 22 (81,48%) siklus ( tabel 9). Persentase siklus dengan folikel matur pada subyek yang minum kломifen sitrat hari ketiga cenderung lebih besar dibanding hari kelima (tabel 9).

Rerata jumlah folikel persiklus subyek yang minum klomifen sitrat pada hari ketiga dan hari kelima berbeda tidak bermakna ( $p=0,27$ ). Pada yang minum klomifen sitrat hari ketiga kelompok A menghasilkan 2,25 (1,16) folikel persiklus, kelompok B 2,56(084). Pada yang minum klomifen sitrat hari ke lima kelompok A menghasilkan 1,68(1,04) folikel persiklus kelompok B 1,91 (1,02) folikel. Rerata jumlah folikel persiklus subyek yang minum klomifen sitrat pada hari ketiga cenderung lebih besar dibanding hari kelima.

Tabel 9. Jadwal minum klomifen sitrat dan gambaran folikel pada keempat kelompok induksi ovulasi

	Jenis induksi <sup>†</sup>	Jadwal minum obat		<i>p</i> *
		Hari ke-3 (n=81)	Hari ke-5 (n=96)	
<b>1. Siklus menstruasi</b>				
a. Dengan folikel matur n (%)	A	36(90)	57(82,61)	0,27
	B	35(85,4)	22(81,48)	
b. Tanpa folikel matur n (%)	A	4 (10)	12(17,39)	0,86
	B	6(14,6)	5(18,52)	
<b>2. Diameter folikel matur rerata (SB)</b>	A	19,33(1,8)	18,86(2,4)	0,27
	B	18,49(2,3)	18,16(1,7)	
<b>3. Jumlah folikel matur/siklus Rerata (SB)</b>	A	2,25 (1,16)	1,68 (1,04)	0,27
	B	2,56 (0,84)	1,91 (1,02)	

<sup>†</sup> A= Klomifen sitrat B= Klomifen sitrat + FSH C= Long protocol D= Short protocol

\*Anova test

Rerata diameter folikel matur pada subyek yang minum klomifen sitrat hari ketiga dan hari kelima berbeda tidak bermakna ( $p=0,86$ ). Pada yang minum klomifen sitrat pada hari ketiga rerata (SB) diameter folikel matur adalah 19,33 (1,8)mm dan kelompok B 18,49 (2,3)mm, sedang yang minum hari kelima kelompok A

18,86(2,4)mm dan kelompok B 18,16 (1,7) mm. Rerata diameter folikel matur subyek yang minum klomifen sitrat hari ketiga dan hari kelima adalah sama.

Pada penelitian ini ditemukan 3 kasus hiperstimulasi, pada induksi dengan klomifen sitrat 2 siklus dan 1 siklus pada induksi dengan klomifen sitrat dan FSH . Satu kasus tidak respon pada induksi dengan short protocol. Keempat kasus tersebut masuk dalam kelompok yang tidak dianalisis karena data yang tidak lengkap.

Kehamilan pada siklus yang diinduksi dengan klomifen sitrat sebesar 11 siklus (11,2%) , dengan klomifen sitrat dan FSH 9 siklus (15,3%), dengan long protocol 2 siklus (15,4%) dan pada short protocol sebanyak 4 siklus (41,4%).



## BAB 6.

### PEMBAHASAN

Siklus yang diinduksi klomifen sitrat 85,3% merupakan siklus dengan folikel matur sedang induksi dengan klomifen sitrat dan FSH 79,4%, hasil tersebut lebih besar dari laporan terdahulu 73%<sup>12</sup>. Dari kepustakaan disebutkan induksi dengan klomifen sitrat akan dihasilkan *ovulation rate* 60-80 %<sup>39</sup>. Pada penelitian ini penilaian tidak dilakukan sampai terjadi ovulasi, melainkan hanya sampai folikel matur. Bila dilakukan penilaian sampai ovulasi kemungkinan akan dihasilkan angka yang sama. Pada sumber kepustakaan tersebut dilaporkan pemberian klomifen sitrat dimulai pada hari kelima siklus menstruasi sedang pada penelitian ini 36,7 % siklus mulai hari kedua, hal ini tentunya sangat mempengaruhi hasil yang ada. Penyebab fisiologis dari perbedaan tersebut adalah bila klomifen sitrat diminum mulai hari ketiga dimana saat itu sedang terjadi tahap rekrutmen folikel primordial sehingga kemungkinan dihasilkan folikel matur lebih banyak dibanding bila diminum hari kelima dimana folikel dominan sudah terseleksi hanya satu yang belum tentu baik hingga mencapai folikel matur ataupun ovulasi.

Siklus yang diinduksi dengan *long protocol* 60 % merupakan siklus dengan folikel matur sedang *short protocol* 61,5%. Hasil ini lebih rendah dari penelitian *The European puregon Collaborative Study group*, dimana didapatkan angka ovulasi 69,5% pada induksi dengan FSH rekombinan dan 66,5 % pada FSHurin, dan juga lebih rendah dibanding penelitian lainnya di Italia 79%<sup>35</sup>. Perbedaan ini kemungkinan

karena metode yang yang berbeda. Pada penelitian *The European puregon Collaborative Study group* hanya menggunakan FSH sedangkan penelitian di Italia menggunakan GnRH yang diberikan secara pulsatil sedang penelitian ini FSH diberikan kombinasi dengan GnRH secara subcutan. Kepustakaan menyebutkan bahwa *ovulation rate* pada induksi dengan GnRH secara pulsatil adalah 90%<sup>19</sup>. Perbedaan ini kemungkinan karena pemberian GnRH secara pulsatil mendekati fungsi fisiologis hipotalamus dimana GnRH dikeluarkan secara pulsatil. Penyebab lain yang memungkinkan adalah berbedanya karakteristik subyek dan jumlah sampel yang kecil pada penelitian ini.

Siklus yang diinduksi dengan klomifen sitrat cenderung lebih banyak menghasilkan siklus dengan folikel matur dibanding induksi dengan klomifen sitrat dan FSH kemungkinan disebabkan karena pada yang pertama lebih banyak subyek yang berumur  $\leq 35$  tahun dibanding kelompok klomifen sitrat dan FSH. Temuan ini mirip dengan penelitian di Universitas California<sup>15</sup>, tetapi yang dinilai angka kehamilan, dilaporkan angka kehamilan pada usia  $> 35$  tahun lebih rendah dibanding  $\leq 35$  tahun, perlu penelitian lebih lanjut apakah angka ovulasi juga lebih rendah.

Persentase siklus dengan folikel matur lebih besar pada induksi dengan klomifen sitrat dibanding *long protocol*, kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor sebagai berikut ; 1) Kelompok yang berumur  $> 35$  tahun lebih banyak pada *long protocol*, ini sesuai dengan penelitian di Universitas California<sup>15</sup>, 2) Rerata indeks massa tubuh lebih besar pada kelompok *long protocol*, dan kelompok dengan habitus

gemuk juga lebih banyak pada kelompok *long protocol* kemungkinan mengakibatkan banyaknya siklus anovulatoar karena faktor malnutrisi termasuk berat badan yang berlebih<sup>19</sup>. Data ini didukung laporan ACOG tahun 2002 dimana pada wanita dengan IMT > 27 kg/m<sup>2</sup> mempunyai resiko siklus yang mengakibatkan infertilitas 3,1 kali dibanding IMT 20-24,9 kg/m<sup>2</sup>. Penyebab lain yang masih perlu diteliti adalah kemampuan klomifen sitrat merangsang hipotalamus, hypofise dan ovarium secara langsung, sedangkan GnRH merangsang ovarium melalui perantaraan hipofise yang mengeluarkan FSH<sup>19</sup>.

Persentase siklus dengan folikel matur cenderung lebih banyak pada siklus yang diinduksi klomifen dibandingkan yang diinduksi dengan *short protocol*, kemungkinan disebabkan oleh pada kelompok *short protocol* lebih banyak dengan habitus gemuk dan rerata berat badan yang lebih besar dibanding kelompok klomifen sitrat. Kemungkinan lainnya adalah tidak samanya jumlah sampel.

Jadwal minum klomifen sitrat pada yang diinduksi dengan klomifen lebih banyak yang minum klomifen sitrat pada hari kelima sedangkan pada kelompok klomifen sitrat dan FSH lebih banyak pada hari ketiga. Secara teori kelompok yang kedua seharusnya lebih banyak menghasilkan folikel matur persiklus induksi, hal ini terjadi kemungkinan disebabkan karena yang diinduksi dengan klomifen sitrat saja juga ada yang minum paada hari ketiga sehingga rerata jumlah folikel matur persiklus pada kedua kelompok adalah sama, kemungkinan lain adalah tidak seimbangny jumlah sampel dalam penelitian ini.

Rerata jumlah folikel matur persiklus cenderung lebih banyak pada kelompok *long protocol* dan *short protocol* dibanding kelompok klomifen sitrat, hal ini bisa dimaklumi karena proses fisiologis, dimana pada protap *long protocol* induksi ovulasi sudah disiapkan sebelum siklus menstruasi dimulai dan terus berlanjut saat dimulainya pemberian FSH pada hari kedua siklus menstruasi dimana saat itu sedang berlangsung rekrutmen folikel-folikel primordial, akibatnya banyak folikel dominan yang terpilih dan berlanjut menjadi folikel matur<sup>13,19</sup>. Pada induksi dengan klomifen sitrat lebih banyak yang minum obat pada hari kelima, dimana folikel dominan sudah terpilih hanya satu, sehingga klomifen disini hanya membantu proses fisiologis yang telah berjalan<sup>11,19,59</sup>. Rerata jumlah folikel matur persiklus lebih banyak pada kelompok *short protocol* bisa dipahami karena hal yang sama dimana induksi sudah dimulai sejak hari kedua sehingga rekrutmen folikel primordial juga banyak.

Rerata diameter folikel matur kelompok klomifen sitrat dan klomifen sitrat dengan FSH adalah sama, hal ini kemungkinan dikarenakan pada kedua induksi ovulasi ini terdapat klomifen sitrat dan karakteristik kedua kelompok sama.

Rerata diameter folikel matur yang dihasilkan oleh klomifen sitrat sama dengan *long protocol*, temuan ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu dimana kelompok yang diinduksi dengan klomifen sitrat cenderung memiliki diameter yang lebih besar, induksi dengan FSH dan GnRH cenderung sama dengan siklus normal. Penyebab lebih besarnya diameter folikel pada klomifen sitrat masih belum diketahui sepenuhnya (kadang mencapai 32 mm)<sup>73</sup>, kemungkinan dikarenakan klomifen sitrat bekerja pada hipotalamus, hipofise, maupun pada ovarium sendiri.

Perbedaan hasil tersebut kemungkinan dikarenakan pada kelompok *long protocol* ultrasonografi dilakukan berkelanjutan sampai hari keempat belas dimana akan dilakukan *ovum pick up* sedang pada klomifen sitrat hanya dilakukan sampai didapatkan ukuran folikel matur, dimana kemungkinan terjadinya penambahan diameter masih ada.

Kelemahan penelitian, pada penelitian ini terdapat bias yang disebabkan oleh *recall bias* dalam menentukan berat badan dan tinggi badan, lebih dari satu jenis obat yang digunakan, saat minum obat yang berbeda, waktu pengukuran diameter folikel yang tidak sama, tidak dilakukan uji Kappa pada petugas, dan jumlah sampel yang tidak sesuai dengan perhitungan yang ada.

## BAB 7.

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Simpulan

- Siklus yang diinduksi dengan klomifen sitrat lebih banyak menghasilkan siklus dengan folikel matur daripada preparat kombinasi (klomifen sitrat + FSH, short protocol, dan long protocol).
- Rerata jumlah folikel matur yang dihasilkan persiklus adalah cenderung lebih banyak pada induksi dengan short protocol dan long protocol sedang induksi dengan klomifen sitrat + FSH sama dengan klomifen.
- Rerata diameter folikel matur yang dihasilkan adalah sama .

#### 7.2 Saran

Bagi klinisi yang akan melakukan induksi ovulasi dapat memilih klomifen sitrat sebagai pilihannya yang pertama karena ternyata persentase siklus dengan folikel matur lebih besar dibanding preparat kombinasi *long & short protocol* , namun harus dipertimbangkan tujuan dari induksi ovulasinya.

Dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang mencukupi dan dengan metode prospektif *randomised control trial* atau *chohort comparative* .

## DAFTAR PUSTAKA

1. Anwar INC, Jamaan Ht. eds . Pemeriksaan istri . : Pemeriksaan pasangan infertil pra-inseminasi: Manual inseminasi intra uterus (IIU). Jakarta : Puspa Swara; 2002 p.5-18.
2. Hartanto H. Kependudukan /keluarga berencana.: Keluarga berencana dan kontrasepsi. Jakarta: PT Total Grafika Indonesia ; 2002.p.13-33.
3. Population Reference Bureau. 2001 World Population Data Sheet of The Population Reference Burreau. 2001.
4. Hartanto H. Kemandulan (Infertilitas) - bayi tabung (fertilisasi ekstra-korporal): Keluarga berencana dan kontrasepsi. Jakarta: PT Total Grafika Indonesia ; 2002.p.355-87.
5. Society for Assisted Reproductive Technology and The American Sosiety for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 1999 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/ Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 2002; 78: 918-31.
6. Noerpramana NP, Purwoko H. Pengelolaan rekayasa reproduksi IVF masa kini dan akan datang. Seminar Lokakarya “ Peran dokter spesialis didalam menunjang keberhasilan pengelolaan infertilitas dan rekayasa reproduksi/IVF”; 16 Maret 2002; Semarang, Indonesia ; 2002 .
7. Anwar INC, Jamaan HT, Harlianto H. Pemicuan ovulasi.. dalam : Anwar INC, Jamaan HT, eds . Prosedur inseminasi intra uterus: Manual Inseminasi Intra Uterus (IIU). Jakarta : Puspa Swara; 2002 p.23-30.
8. Anwar INC, Jamaan HT.Stimulasi ovarium. dalam: Anwar INC, Jamaan HT, eds. Optimalisasi program ineminasi intra uterus: Manual inseminasi intrauterus (IIU) Jakarta: Puspa Swara;2002. Jakarta :Puspa Swara; 2002 p.31-42.
9. Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonis . Dalam : Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB, eds. Ovarian stimulation in ART: use of GNRH-antagonists: Fertility and Reproductive Medicine. Amesterdam : Elsevier;1998.p.113-25.

10. Sumioki H, Utsunomiya T. Result of ovarian drilling in comparison with medical ovulation induction. dalam : Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB, eds. Ovarian drilling: Fertility and Reproductive Medicine. Amsterdam : Elsevier; 1998.p. 537-46.
11. Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. Induction of Ovulation. dalam: Infertility : clinical gynecologic endocrinology and infertility . ed 5th . Baltimore : William & wilkins ; 1994. p.897-29.
12. ACOG. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2002 ; 99 : 347-58.
13. Bongso A. Follicular development : Producing quality oocytes : Hand book on blastocyst culture. Singapore: Sydney Press Indusprint ; 1999. p.21-4.
14. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998; 70: 207-13.
15. Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years ? Fertil Steril 1996; 65: 759-63.
16. Engmann L, Shaker A, White E, Bekir JS, Jakobs HS, Tan SL. Local side effects of subcutaneous and intramuscular urinary gonadotropins for ovarian stimulation in in vitro fertilization: A prospective, randomized study. Fertil Steril 1998;69:836-40.
17. ACOG. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2002 ; 99 : 347-58.
18. Fathalla MF, Rosenfield A, Indriso C, Sen DK, Ratnam SS. Infertility. : Rosenfield, Fathalla MF. eds. Reproductive health global issues : The FIGO manual of human reproduction volume 3. New Jersey: The Parthenon Publishing Group; 1990. p. 65-77.
19. Carr BR. Disorders of the ovary and female reproductive tract. Dalam : Wilson JD, Foster DW, editor. Reproduction : Williams textbook of endocrinology. Ed12nd. Philadelphia : WB Saunders Company ; 1992 .p.733-98.



20. Toth TL, Hodgen GD. Ovarian follicular growth and maturation. Dalam.: Wallach EE, Zacur HA , eds. Reproductive physiology: Reproductive medicine and surgery. St Louis : Mosby; 1995.p. 137-57.
21. Palter SF, Olive DL. Reproductive physiology. Dalam : Berek JS, Adhasi EY, Hillard PA. Eds. Basic science : Novak's gynecology . edisi 12. Baltimore: Williams & Wilkins ; 1996.p.149-72.
22. Mastroianni L, Coutifaris C. Anatomy and physiology of the hypothalamus and pituitary. Dalam :Rosenfield, Fathalla MF. Eds. Reproductive physiology : The FIGO manual of human reproduction volume 1. New Jersey: The Parthenon Publishing Group; 1990. p. 11-21.
23. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Cronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:822-29.
24. Mastroianni L, Coutifaris C. Anatomy and physiology of the hypothalamus and pituitary. Dalam :Rosenfield, Fathalla MF. Eds. Reproductive physiology : The FIGO manual of human reproduction volume 1. New Jersey: The Parthenon Publishing Group; 1990. p. 11-21.
25. Wallach EE. Induction of ovulation general concepts. Dalam : Wallach EE, Zacur HA , eds .Theraphy of infertility : Reproductive medicine and surgery: St Louis : Mosby; 1995.p.555-67.
26. Boyers SP, Jones EE. Penilaian fungsi ovulatorik. Dalam : DeCherney, Polan, Lee , Boyers , Eds. Faktor ovarium: Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas . Jakarta : Bina Rupa Aksara; 1997.p.10-11.
27. Keay SD, Barlow R, Eley A, Masson GM, Anthony FW, Jenkins JM. The Relation between immunoglobulin G antibodies to chlamydia trachomatis and poor ovarian response to gonadotropin stimulation before in vitro fertilization. Fertil Steril 1998; 70: 214-8.
28. Best CL, Hill JA. Immunology and unexplained infertility. Dalam : Surrey ES eds. Unexplained infertility: Infertility and reproductive medicine clinics of north America. Philadelphia: WB Saunders; 1997.p.545-72.
29. Pepperel RJ. Diagnosis of ovulatory disorders. Dalam : Wallach EE, Zacur HA , eds. Invertility evaluation : Reproductive medicine and surgery. St Louis : Mosby ; 1995.p.441-48.

30. Jones WR . Immunologic infertility. Dalam : Wallach EE, Zacur HA , editor. immunologic infertility : reproductive medicine and surgery. St Louis : Mosby;1995.p.415-421.
31. Tarlatzis BC, Bili H . Human menopausal gonadotropin preparations.Dalam : Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB, eds. Impact of the use recombinant follicle stimulating hormone: Fertility and reproductive medicine. Amsterdam : Elsevier; 1998.p.103-12.
32. Simpson JL. Disorder of the gonads, genital tract and genetalia .Dalam : Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Eds. Endocrinologic disorders : Emery and Rimon's principles and practice of medical genetics. London : Churchill Livingstone ; 2002. p. 2315-51.
33. Choy CMY, Lam CWK, Cheung LTF, Jones CMB, Cheung LP, Haines CJ. Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case-control study.Br J Obstet Gynaecol 2002; 109:1121-25.
34. Wilson JD, Ralph SG, Rutherford AJ, Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility. Br J obstet gynaecol 2002; 109: 714-17.
35. Filicori M, Gessa G, Cognigni GE, Tarraboreli C, Pocognoli P, Spettoli D, et al. Treatment of hypogonadotropic hypogonadism.Dalam : Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB, eds. Induction of monofolliculogenesis with pulsatile gonadotropin- realising hormone.: Fertility and reproductive medicine. Amsterdam: Elsevier; 1998.p.523-28.
36. Baziad A, Jacob TZ. Pengobatan dengan pemicu ovulasi :Anovulasi patofisiologi dan penanganannya. Jakarta:Balai penerbit FKUI;1993.p.41-72.
37. Seibel MM. Informed consent for ovulation induction. Dalam Seibel MM, Blackwell R. eds. Methods of ovulation induction: Ovulation induction. New York: Raven press; 1994.p.89-94.
38. Russell JB, Polan ML.Protokol induksi ovulasi.Dalam : DeCherney, Polan, Lee , Boyers , Eds. Fertilosasi invitro : Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas. Jakarta : Bina Rupa Aksara ; 1997.p.198-99.
39. Hornstein MD, Schust. Infertility. Dalam: : Berek JS, Adashi EY,Hilard PA, eds. Reproductive endocrinology : Reproductive endocrinology Novak's gynecology. Ed12nd. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1996.p.915-62.

40. Departemen Kesehatan RI, Kломifen sitrat. Dalam : Farmakope Indonesia ; 1998.p.169.
41. Martindale. Clomiphene sitrate. Martindale the extra pharmacopeia. 1989p.169.
42. Wisanto A. Dasar-dasar konsepsi buatan. Dalam: Wiknyosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi, eds. Perkembangan terakhir dalam ilmu kebidanan.: Ilmu kebidanan. Ed3th Jakarta : Yayasan bina pustaka Sarwono Prawirohardjo ; 1999.p. 937-46
43. Macklom NS, Fauser BCJM . Low-dose regimen.Dalam: Kempers RD,Cohen J, Haney AF, Younger JB, eds. Ovulation induction: step-up and step-down regimens: Fertility and reproductive medicine. Amsterdam : Elsevier; 1998.p.529-36.
44. Lightman A, Boyers SP.Induksi ovulasi: Clomiphene citrate. Dalam : DeCherney, Polan, Lee , Boyers , Eds. Faktor ovarium: Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas . Jakarta : Bina rupa aksara; 1997.p.30-1.
45. Baziad A, Jacob TZ. Kломifen sitrat. dalam: Pengobatan dengan pemicu ovulasi: Anovulasi patofisiologi dan penanganannya. Jakarta : Balai penerbit FKUI ; 1993.p.41-9.
46. Micromedex, Inc. Disclaimer. Clomiphene.1995. [cited 12 agustus 2002] Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/clomiphenesystemic202151.html>.
47. Suherman SK.Estrogen ,antiestrogen, progestin, dan kontrasepsi Hormonal.dalam : Ganiswara SG, Setyabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti . eds. Hormon dan antagonis .Farmakologi dan terapi. edisi 4. Jakarta : Bagian farmakologi FKUI ;1995. p.439-55.
48. Dawood MY, Lau M, Dawood FSK. E-chadherine and its messenger ribonocleic acid in periimplantation phase human endometrium in normal and clomiphene treated cycles. Am J obstet gynecol 1998; 5:996-1001.
49. Fujii S, Fukui A, Fukushi Y, Kagiya A, Sao S, Saito Y. The effects of clomiphene sitrate on normally ovulatory women. Fertil steril1997 ; 68: 997-9

50. Bari PN, Martinez F, Coroleu B, Parera N, Veiga A. Risk faktor for bad response to ovarian stimulation. Dalam : Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB, eds. Managing nonresponders : Fertility and reproductive medicine. Amsterdam : Elsevier ; 1998.p.126-36.
51. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer : a case control study. Fertil steril 1997; 67: 1005-12.
52. Micromedex Thompson healthcare. Clomiphene systemic. The internet's drug information resource [ serial online] 2001. [cited 7 Juli 2002] 1. [6 screens]. Available from: [http:// www.clomifene sitrate drug information-  
drugs com.htm](http://www.clomifene_sitrate_drug_information_drugs_com.htm).
53. Darmasetiawan MS. Kломifen sitrat. Dalam :Baziad A, Jacoeb TZ, Surjana EJ, Alkaff Z. eds. Defek fase luteal.: Endokrinologi ginekologi. Jakarta: KSERI;1993.p.125-40.
54. Boyers SP, Jones EE, Lightman A. Induksi ovulasi. Dalam : DeCherney, Polan, Lee , Boyers , Eds. Faktor ovarium: Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas. Jakarta: Bina rupa aksara; 1997.p.36-7.
55. Lunenfeld B , Insler V. Human Gonadotropins. Dalam : Wallach EE, Zacur HA , eds .Theraphy of infertility : Reproductive medicine and surgery. St Louis : Mosby; 1995.p.611-38.
56. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the Physiologic basis of the clomiphene sitrate challenge test for ovarian reserve screening. Fertil steril 1998 ; 69: 474-7.
57. Miller KA, Patton GW, Queenan JT. The performance of subcutaneously injected fertinex when used as the sole gonadotropin for in vitro fertilization stimulation. Fertil steril 1998; 69: 658-64.
58. Lightman A, Boyers SP, Jones EE. Induksi ovulasi: Human menopausal gonadotropin. Dalam. Faktor ovarium : Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas, DeCherney, Polan, Lee , Boyers , Eds. Jakarta: Bina rupa aksara ; 1997.p.32-3.
59. Boyers SP, Jones EE. Induksi ovulasi: Bromocriptine. Dalam : DeCherney, Polan, Lee , Boyers , Eds. Faktor Ovarium: Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas. Jakarta: Bina rupa aksara ; 1997.p.36-7.

60. Thornton MH, Francis MM, Paulson RJ. Immature oocyte retrieval: Lessons from unstimulated IVF cycles. *Fertil steril* 1998; 70: 647-50.
61. Boyers SP, Jones EE. Induksi ovulasi: Gonadotropin realising hormon. Dalam : Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas, DeCherney, Polan, Lee, Boyers, Eds. Faktor ovarium: Jakarta : Bina rupa aksara ; 1997.p.34-5.
62. Sills ES, Schattman GL, Veeck LL, Liu HC, Prasad M, Rosenwaks Z. Characteristics of consecutive in vitro fertilization cycles among patients treated with follicle-stimulating hormone (FSH) and human menopausal gonadotropin versus FSH alone. *Fertil steril* 1998; 69: 831-5.
63. Febregues F, Balasch J, Creus M, Civico S, Carmona F, Puerto B, Vanrell JA. Long-term down-regulation does not improve pregnancy rates in an in vitro fertilization program. *Fertil steril* 1998; 70: 46-51.
64. Simon C, Velasco JJG, Valbuena D, Peinado JA, Moreno C, Remohi J, et al. Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step down regiment. *Fertil steril* 1998; 70: 234-9.
65. Bennink HJTC, Fauser BCJM, Out HJ. Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized clinical trial. *Fertil steril* 1998; 69:19-25.
66. Rombouts L, Suikkari AM, MacLachlan V, Trounson AO, Healy DL. Recruitment of follicle by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of ovarian cycle. *Fertil steril* 1998;69: 665-9.
67. Zacur HA, Smith YR. Gonadotropin-realising hormone and analogues in ovulation induction. Dalam : Wallach EE, Zacur HA, eds. Therapy of infertility: Reproductive medicine and surgery. St Louis: Mosby; 1995.p.639-47.
68. Giuliani A, Schoell W, Auner J, Urdl W. Controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproduction: Effect on the immune system. *Fertil steril* 1998; 70:831-5.
69. Boyers SP, Jones EE. Induksi ovulasi: Bromocriptine. Dalam : DeCherney, Polan, Lee, Boyers, Eds. Faktor ovarium: Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas. Jakarta: Bina rupa aksara ; 1997.p.36-7.

70. Oosterhuis GJE, Lambalk CB, Michgelsen HWB, Koning CHD, Vermes I, Schoemaker J. Follicle-stimulating hormone measured in unextracted urine: a reliable tool for easy assesment of ovarian capacity. *Fertil steril* 1998; 70: 544-48.
71. Russell JB, Polan ML. Pemantauan induksi ovulasi dengan estradiol serum dan ultrasonografi. Dalam : DeCherney, Polan, Lee , Boyers. Eds. *Fertilisasi infitro: Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas*. Jakarta : Bina rupa aksara ; 1997.p.200-1.
72. Stilman RJ, Arbit DI. Monitoring of ovulation. Dalam : Wallach EE, Zacur HA, edt. *Therapy of infertility : Reproductive medicine and surgery*. St Louis: Mosby; 1995.p.569-91.
73. Fleisher AC, Keple DM. *Infertility : Transvaginal sonography a clinical atlas*. Philadelphia; JB Lippincott company; 1992.p.136-68.
74. Ranieri DM, Quinn F, Makhlouf A, Khadum I, Ghutmi W, McGarrigle H, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle stimulating hormone and 17 $\beta$ -estradiol response to gonadotropin-realisig hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil steril* 1998; 70:227-33.
75. Lawler AM, Gearhart JD. Genetic counseling for patients who will be undergoing treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1998; 70: 412-13.
76. Shimizu M, Tandang AJ.Beberapa hal penting dalam konseling infertilitas . Dalam : Anwar INC, Jamaan HT, Eds. *Peranan konseling dalam program inseminasi: Manual inseminasi intra uterus (IIU )* . Jakarta : Puspa swara; 2002 p.19-23.
77. Jackson KV, Ginsburg ES, Hornstein MD, Rein MS, Clarke RN. Multinucleation in normal fertilized embriyos is associated with an accelerated ovulation induction response and lower implantation response and pragnency rates in in vitro fertilization- embryo transfer cycles. *Fertil steril* 1998;70: 60-6.
78. Potter DA, Witz CA, Burnd WN, Brzyski RG, Schenken RS. Endometrial biopsy during hormone replacement cycle in donor oocyte recipients before in vitro fertilization-embryo tranfer. *Fertil steril* 1998 ; 70: 219-21.
79. WHO. Preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the world obesity. Geneve : June . 1997